

## 研究題目

2-イミノピリジン合成を活用した含窒素ヘテロ環化合物の合成研究



平成 27 年度

三重大学大学院工学研究科

博士前期課程 分子素材工学専攻

福富 慎

## 目次

---

### 序論

### 本論

#### 第一章 アルキニルイミンを活用した合成研究

- 第一節 従来のアルキニルイミンを用いた合成研究
- 第二節 アルキニルイミンを用いたヘテロ環の合成研究

#### 第二章 2-イミノピリジン合成を活用した 2-アミノピリジニウム 塩の合成研究

- 第一節 従来の 2-イミノピリジンの合成研究
- 第二節 アルキニルイミンを用いた 2-イミノピリジンの合成研究
- 第三節 2-アミノピリジニウム塩の合成研究

#### 第三章 $\beta$ -カルボリン誘導体の合成を指向した 2-アミノピリジン の合成研究

- 第一節 従来の $\beta$ -カルボリン誘導体の合成研究
- 第二節 アルキニルイミンを用いた 2-アミノピリジンの合成研究
- 第三節  $\beta$ -カルボリン誘導体の合成研究

### 実験の部

### 総括

### 参考文献

### 謝辞

## 序論 <sup>1)</sup>

化学の発展において化合物が大きく分類されるようになったのは17世紀末のことである。化合物は植物と動物、すなわち生物から作られる物を指し示し、これら化合物を総じて有機化合物とした。そして有機化合物を研究の対象にする化学を有機化学と称するようになった。一方で有機化合物を除いたその他の化合物を無機化合物とし、その研究を対象とした化学が無機化学である。この時代において有機化合物は人工的に作ることが出来ないと考えられていた。つまりは生氣論である。

1828年、生氣論は Wöhler が尿素を合成したことによって否定された。尿素は初めて無機化合物のみから合成された有機化合物であり、尿素の合成法は合成に成功した人物にちなみ Wöhler 合成と呼ばれている。この衝撃的事実は人々の興味を有機合成化学へと引き付け、その後続々と有機化合物の合成がされる原因となった。

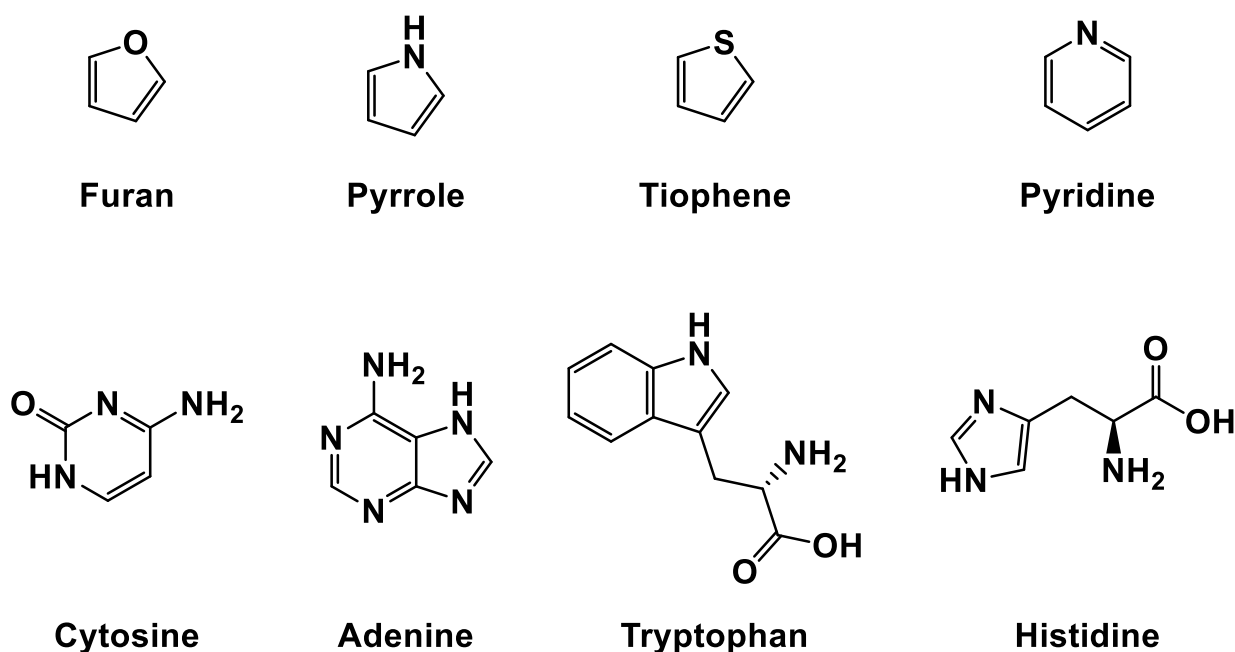
有機化合物の合成に成功した事から、天然物の骨格が明らかになるとその合成研究が行われる程に科学技術は著しい発展を遂げた。発展していく有機合成化学は工業的生産に移行され、人々の生活により密接なものとなった。例えば代表的な例では合成染料工業の発展である。合成染料が合成される現在では天然物よりも安価なため天然染料に取って代わった。同様に医薬品も古くは動植物から抽出された成分を使用していたが、それも現在では多く合成されている。農薬や香料も例外ではない。

有機化合物には樹脂、ゴム、タンパク質など分子量が非常に大きい物も存在し、それらは高分子物質と呼ばれる。タンパク質と糖類の構造解析及び合成は Emil Fischer らによって成し遂げられた。これらの

研究を基盤とし、高分子化学は合成樹脂、合成繊維などを合成できるまでに発展した。

これら有機化合物の構成原子は炭素原子だけでなく、窒素原子や酸素原子、そして硫黄原子といったヘテロ原子を含む化合物も少なくない。ヘテロ原子を含む環状有機化合物はヘテロ環化合物（複素環化合物）と総称され、環のサイズや構成元素の種類と数の組み合わせにより数多くの化合物を合成することができる。またこれらヘテロ環化合物は自然界に多く存在し、このようなヘテロ原子を含有する環状化合物は生命体の体謝過程において決定的に重要な役割を果たしていることから生命維持に欠かせない化合物群である。*Chemical Abstracts* 誌に掲載されている化合物は 1300 万を超えているが、その半分以上はヘテロ環化合物である。代表的なヘテロ環化合物には 5 員環のフラン、ピロール、チオフェン、6 員環にはピリジンなどがある。また、シトシン、アデニンなどの核酸塩基類、トリプトファン、ヒスチジンなどの必須アミノ酸、ビタミン類などもヘテロ環化合物である (Figure 1)。

**Figure 1** 代表的な複素環化合物



有機化合物は鎖状化合物と環状化合物に分類される。環状化合物の構成原子として炭素以外の原子を含むヘテロ環は医薬品として重要な骨格である。生物活性を示す有機化合物は複素環化合物に限られるものではないが、医薬品として用いられている化合物の多くが複素環骨格を持っている。

現代では、分子生物的手法と有機化学的方法を駆使した医薬品の開発を目的としたケミカルバイオロジーと呼ばれる学問領域も発展している。ケミカルバイオロジーによって生命発現のメカニズムや生物活性化合物の作用機構を明らかにすることで、医薬品等を効率的且つ迅速的に合成することが可能になってきている。従って生理活性化合物を解析し、その骨格に類似した化合物の合成は従来の医薬品合成だけでなくより強い活性を持つ医薬品の合成も可能になるだろう。

医薬品は有機分子とタンパク質などの生体分子との相互作用によってその生物活性を発現する。この相互作用の重要なものとしてはイオン結合、イオン—双極子相互作用および双極子—双極子相互作用、水素結合、疎水性相互作用、ファンデルワールス相互作用などが挙げられる。これらの相互作用によって複素環は医薬品として多く用いられている骨格と言えるだろう。つまりこれらの条件を満たした複素環の合成は医薬品開発に対して有用な方法であり、様々な相互作用をもたらす多置換のヘテロ環を簡便に合成することは重要な課題である。

本研究室で見出したアルキニルイミンへの共役付加反応を利用した多置換 2-イミノピリジン合成を応用し、本修士論文では生理活性化合物として知られる 2-アミノピリジニウム塩の合成および $\beta$ -カルボリン誘導体の合成を指向した 2-アミノピリジン合成を行った。

## 第一章 アルキニルイミンを活用した合成研究

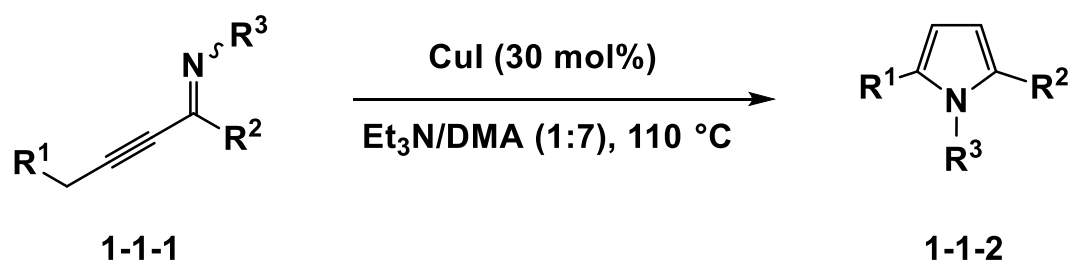
### 第一節 従来のアルキニルイミンを用いた合成研究

酸素原子や窒素原子などのヘテロ原子を含むヘテロ環化合物はビタミン、抗生物質、農薬、医薬品、天然物、香料そして高分子などの様々な物質の構造に含有されている。また、合成中間体としても広く利用されており、ヘテロ環化合物の新規合成法の開発は重要な課題である。

含窒素化合物合成によく用いられる化合物として、カルボニル化合物とアミンから脱水縮合反応によって容易に合成できるイミンがあり、二重結合を有する $\alpha,\beta$ -不飽和イミンには2つの反応点が存在する。 $\alpha,\beta$ -不飽和イミンに対する求核剤の付加はイミノ炭素に対する1,2-付加と、 $\beta$ 炭素に対する1,4-付加である。また、 $\alpha,\beta$ -不飽和イミンには三重結合を有するアルキニルイミンも存在し、含窒素化合物合成の重要な出発物質の一つである。

Gevorgyanらは2001年にアルキニルイミン **1-1-1** を用いてヨウ化銅触媒存在下での環化反応に関する研究を報告しており、窒素原子上に置換基を持つアルキニルイミンに対してヨウ化銅存在下 110 °Cで反応させるとピロール誘導体 **1-1-2** が高収率で得られている (Table 1-1-1)<sup>2)</sup>。

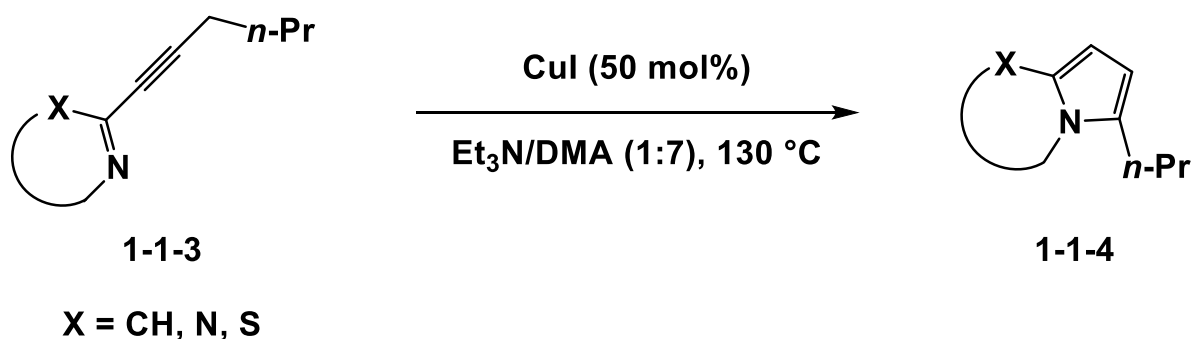
Table 1-1-1 アルキニルイミンを用いたヘテロ環合成



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%)
1	<i>n</i> -Bu	H	3-(ethylbutyryl)	93
2	TBSO	H	3-(ethylbutyryl)	79
3	H	Ph	Ph	86
4	<i>n</i> -Pr	Me	3-(ethylbutyryl)	87
5	<i>n</i> -Bu	H	<i>t</i> -Bu	86

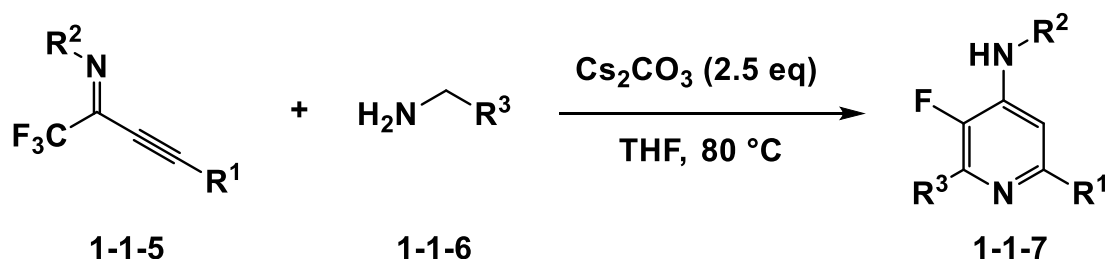
また、環状のアルキニルイミン **1-1-3** を用いても反応は良好に進行し、インドリジン、キノリン、ピリミジンやチアゾールなどヘテロ原子を含む芳香族化合物 **1-1-4** の合成に成功している (Scheme 1-1-1)。

Scheme 1-1-1 含窒素ヘテロ環の合成



生理活性物質にフッ素原子を導入することで、化学及び物理的性質や生物活性特性に影響を与えることがある。その影響は酵素に対する疑似効果や分子の脂溶性が向上することによって生物学的利用性を高めるなど多くの有用性を持っており、Gongらは2010年にアルキニルイミン **1-1-5** とアミン **1-1-6** を炭酸セシウム存在下、THF 溶媒中 80 °C で反応させたところ対応する 3-フルオロピリジン **1-1-7** が得られることを報告している (Table 1-1-2)<sup>3)</sup>。

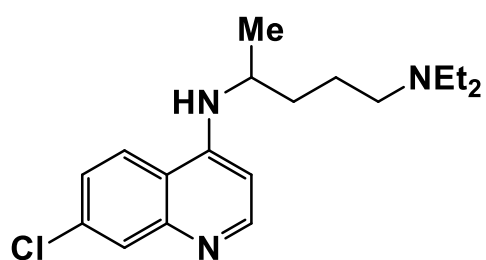
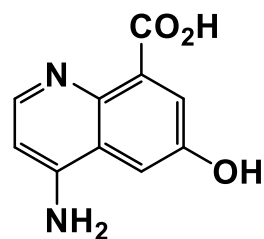
**Table 1-1-2** アルキニルイミンを用いたカスケード反応によるヘテロ環の合成



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%)
1	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	99
2	Ph	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	97
3	Ph	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	96
4	Ph	Ph	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98

抗マラリア薬品として使われるクロロキンや 4-アミノ-6-ヒドロキシキノリン-8-カルボン酸のような抗酸化活性を持つ天然物は 4-アミノキノリン骨格に広く存在している (Figure 1-1-1)。

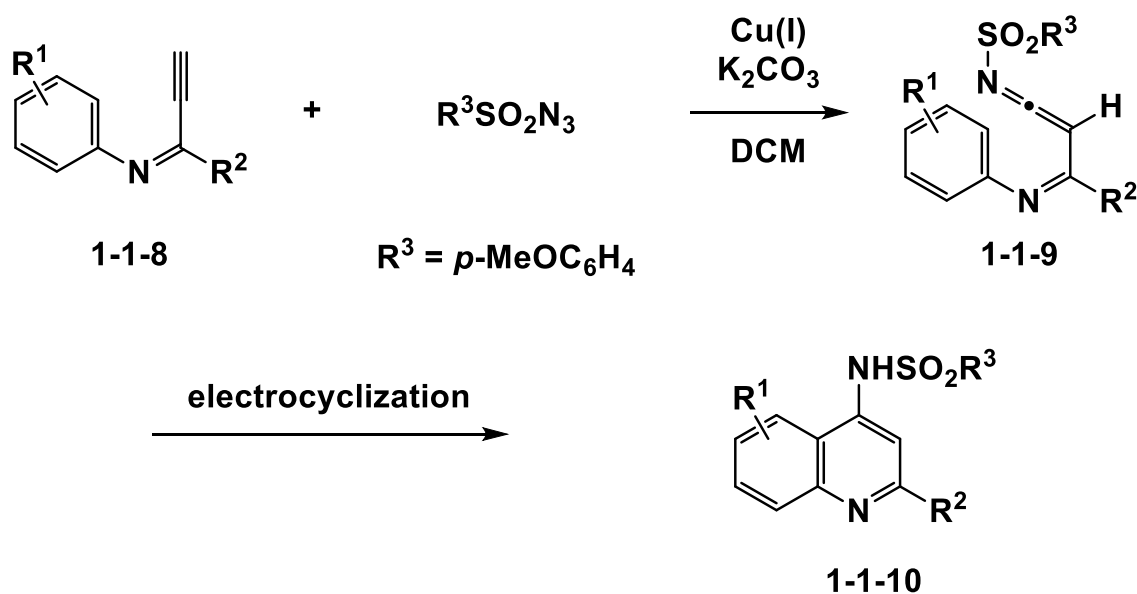


**Figure 1-1-1 アンチマラリア活性化合物****Chloroquine****4-Amino-6-hydroxyquinoline  
-8-carboxylic acid**

従って多官能性 4-アミノキノリンの効率的な合成法が極めて重要である。

Cui らは 2013 年に *C,N*-ジフェニルアルキニルイミン **1-1-8** とスルホンイルアジド、ヨウ化銅触媒存在下、炭酸カリウムを用いてジクロロメタン溶媒中室温で反応させたところ、銅触媒作用によるケテンイミン **1-1-9** の形成後、6 $\pi$  電子環状反応を含むワンポットでの 4-スルホンアミドキノリン **1-1-10** の合成を報告している (Table 1-1-3)<sup>4)</sup>。

Table 1-1-3 アルキニルイミンを用いたキノリン骨格の合成



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)
1	Me	Ph	79
2	MeO	Ph	84
3	Br	Ph	48
4	H	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	67

これまで述べてきただけでなく、アルキニルイミンを用いてヘテロ環を構築する反応は数多く報告<sup>5-14)</sup>されており、含窒素化合物の合成において非常に有用な手段であるといえる。

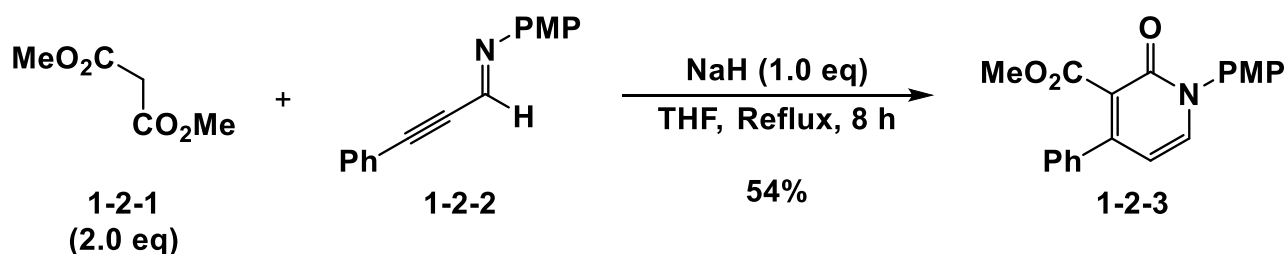
本研究室では活性メチン化合物を用いたアルキニルイミンへの共役付加反応により、ヘテロ環化合物である2-ピリドンの合成を見出しているので次節で詳細に述べる。

## 第二節 アルキニルイミンを用いたヘテロ環の合成研究

含窒素ヘテロ環化合物は天然物、医薬品、機能性材料などに広く用いられている基本骨格の一つである。その重要性から、これらの含窒素ヘテロ環化合物の合成法は数多く研究されている。しかしながら新規の化合物を開発するにあたり、高効率、高位置選択的、かつ入手容易な出発物質などが課題である。

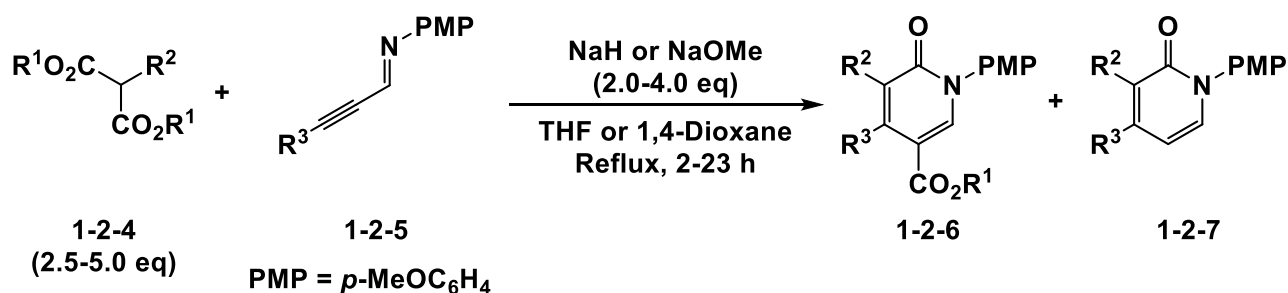
本研究室では、マロン酸ジメチル **1-2-1** のアルキナール由来のイミン **1-2-2** への共役付加反応による 3 位にメトキシカルボニル基を有する 2-ピリドン **1-2-3** の合成を既に報告している (Scheme 1-2-1)<sup>15)</sup>。

**Scheme 1-2-1** 共役付加反応による 2-ピリドンの合成反応例



この反応はマロン酸ジメチル **1-2-1** が共役付加した後にもう一つの活性プロトンをもっているために中間体の異性化が生じ、分子内環化反応が進行した結果として生成したと考えられる。従って異性化を防ぐために 2 位に置換基を有するマロン酸ジエステル **1-2-4** を用いてアルキニルイミン **1-2-5** への共役付加反応を行うと、5 位にアルコキシカルボニル基を有する 2-ピリドン **1-2-6** が得られることを見出している (Table 1-2-1)。

Table 1-2-1 2-ピリドン合成の基質検討

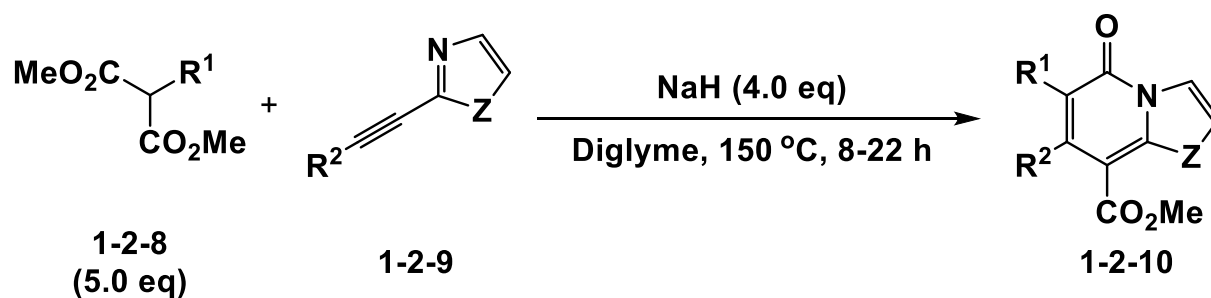


Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%)	
				(1-2-6)	(1-2-7)
1	Me	Me	Ph	91	—
2	Et	Me	Ph	82	—
3	Me	Me	TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	57	1
4	Me	allyl	Ph	59	19

マロン酸ジエステル **1-2-4** の 2 位にある置換基は Me の場合において反応は良好に進行し、R<sup>1</sup> が Me や Et のとき、対応するピリドン **1-2-6** を高収率で得ている。アルキニルイミン **1-2-5** の R<sup>3</sup> 位の置換基が TBSO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> の場合や R<sup>2</sup> 位の置換基をアリル基へ変更した場合でも反応は中程度の収率で進行している。

この反応の応用例として、窒素原子や硫黄原子などのヘテロ原子を含む環状のアルキニルイミン等価体 **1-2-9** を用いても反応は良好に進行し、キノリジノン、ピリミジノン、そしてチアゾール骨格などのヘテロ環を含む二環式化合物を良好な収率で得ている (Table 1-2-2)<sup>16)</sup>。

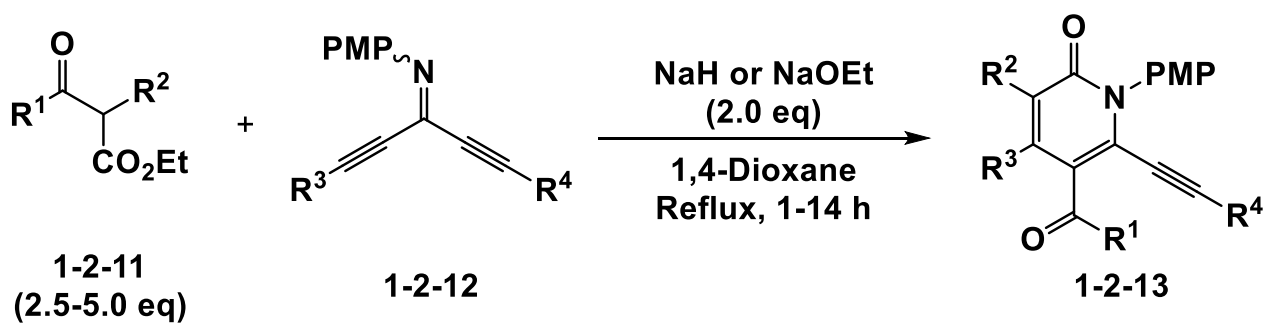
Table 1-2-2 共役付加反応によるビシクロ-2-ピリドンの合成



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	Yield (%)
1	Me	Ph	CH=CH	38
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH=CH	77
3	Me	Ph	N=CH	48
4	Me	Ph	S	83
5	Me	<i>n</i> -Bu	S	75

2-ピリドン骨格を持つ生理活性化合物には3位、4位、5位、6位に置換基を有する2-ピリドンも多数存在している。そこで、2位に置換基を有するβ-ケトエステル **1-2-11** とジアルキニルケチミン **1-2-12** を用いることによって、3,4,5,6-四置換-2-ピリドン **1-2-13** が得られることを見出している (Table 1-2-3)<sup>17)</sup>。

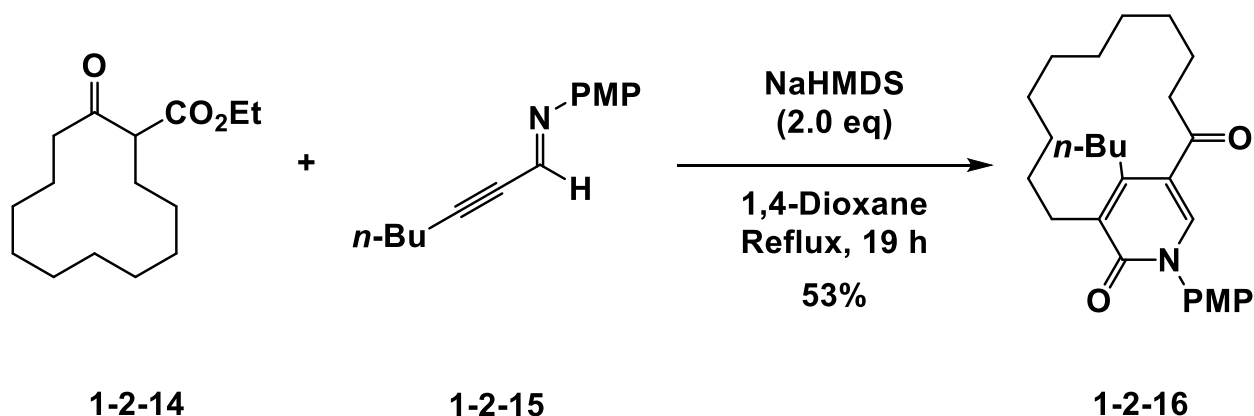
**Table 1-2-3** ジアルキニルケチミンを用いた 3,4,5,6-四置換-2-ピリドンの合成



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield (%)
1	OEt	Me	Ph	Ph	66
2	Me	Me	Ph	Ph	52
3	Me	Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	56
4	OEt	Me	Ph	TBS	71
5	OEt	allyl	<i>n</i> -Bu	TBS	55

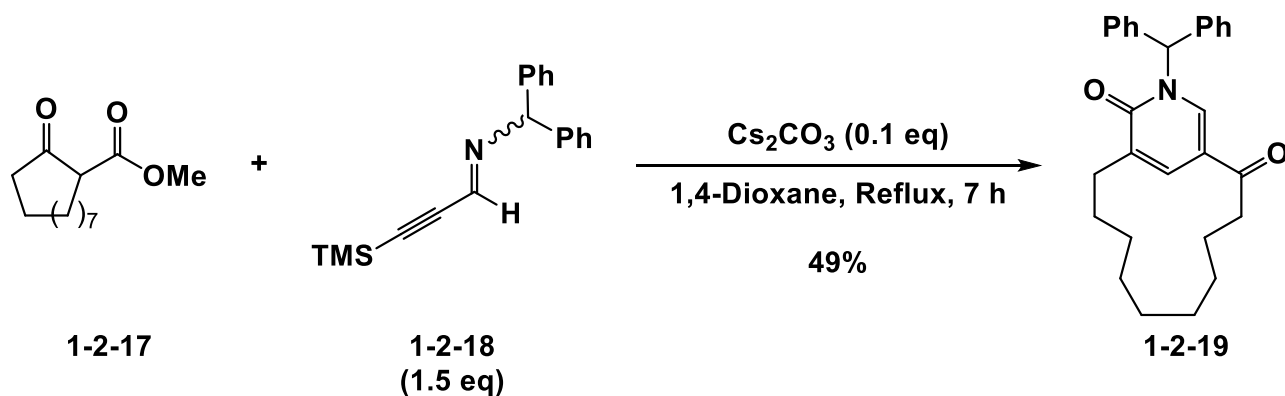
これまで述べたように本研究室ではアルキニルイミンを用いた共役付加反応による 2-ピリドンの合成を報告している。さらに、12員環のβ-ケトエステル **1-2-14** を求核剤として用いた場合、2-ピリドン **1-2-16** が得られることを見出している<sup>18)</sup>。この反応では 2-ピリドン骨格の形成と同時に、二炭素環が拡大した 14員環炭素骨格を形成している。

**Scheme 1-2-2** 12員環  $\beta$ -ケトエステルを用いたビスクロ-2-ピリドンの合成



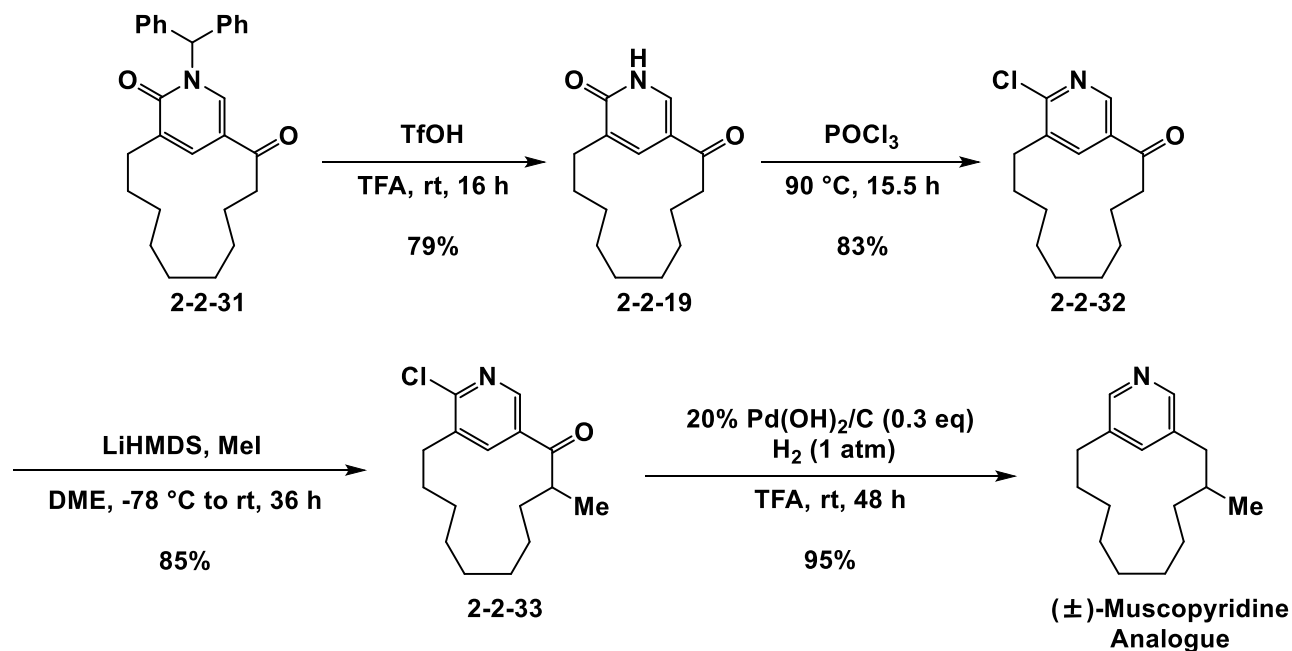
近年、この反応を基に本研究室では、2-ピリドン合成反応の応用として天然の香料成分 (*R*)-(+)-Muscopyridine の類縁体合成を報告している<sup>19)</sup>。N上をジフェニルメチル基で置換したアルキニルイミン **1-2-17** に対して  $\beta$ -ケトエステル **1-2-18** を求核剤とし、共役付加反応により環拡大反応が進行した鍵中間体のビスクロ-2-ピリドン **1-2-19** を中程度の収率で合成している (Scheme 1-2-3)。

**Scheme 1-2-3** アルキニルイミン **1-2-18** を用いたビスクロ-2-ピリドン **1-2-19** の合成



さらに、合成したビスクロ-2-ピリドン **1-2-19** を官能基変換することで、ラセミ体の Muscopyridine 類縁体を合成している (Scheme 1-2-4)。

**Scheme 1-2-4 (±)-Muscopyridine 類縁体の合成**



鍵反応であるアルキニルイミンへの共役付加反応で用いた求核剤のマロン酸ジエステルをシアノ酢酸エステルに変えた場合、従来と同様にアルキニルイミンとの共役付加反応から 2-イミノピリジンが合成できることを見出している。次章でその詳細を述べる。



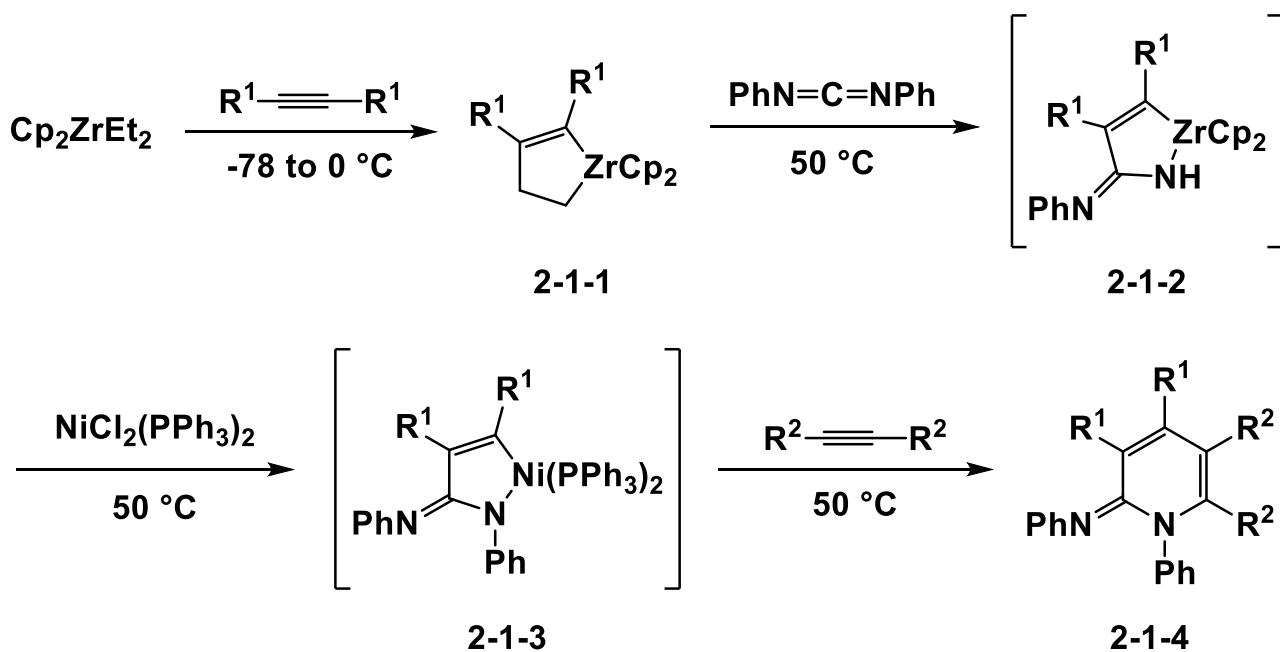
## 第二章 2-イミノピリジン合成を活用した 2-アミノピリジニウム塩の合成研究

### 第一節 従来の 2-イミノピリジンの合成研究

官能基化された 2-イミノピリジンは多様な生物学的及び医薬的活性を持つことが知られている。今日において、いくつかの合成アプローチが発展したことにより 2-イミノピリジン誘導体の合成が可能となっている。しかしその有用性にもかかわらず、簡便且つ効果的な合成アプローチ、広い範囲の基質適用性について未だ開発途中である。以下に過去において報告されている 2-イミノピリジン骨格の合成法について報告する。

高橋らは 2002 年にジエチルジルコノセンおよびニッケル錯体に、2 つの異なる対称アルキンとカルボジイミドを反応させることにより、アザジルコナサイクル **2-1-2** およびニッケラサイクル **2-1-3** を経由して、対応するイミノピリジン **2-1-4** が得られることを報告している (Table 2-1-1)<sup>20)</sup>。

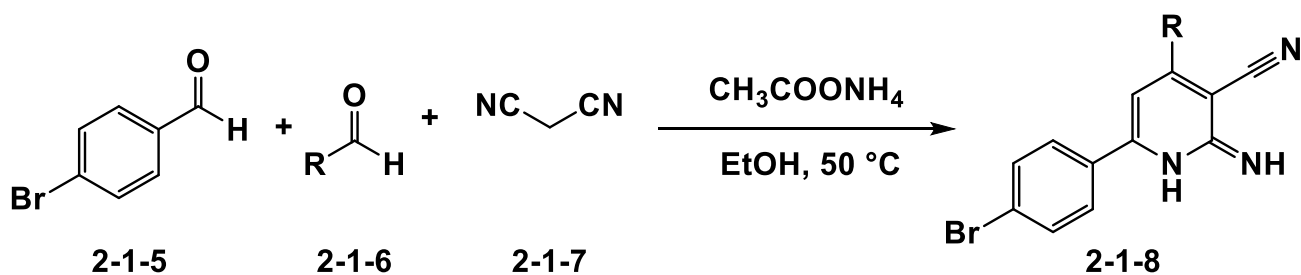
Table 2-1-1 アザジルコナサイクルを経由した 2-イミノピリジン合成



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)
1	Et	Et	61
2	Pr	Et	56
3	Et	Pr	69
4	Pr	Ph	35
5	Ph	Pr	78

Abadiらは2010年にアセトフェノン **2-1-5**、芳香族アルデヒド **2-1-6**、アンモニウムアセテート、マロノニトリル **2-1-7** の4成分をエタノール溶媒中 10-14 時間  $50$  °Cで加熱することにより対応する 4,6-ジアリール-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル **2-1-8** を高収率で得ている (Table 2-1-2)<sup>21)</sup>。

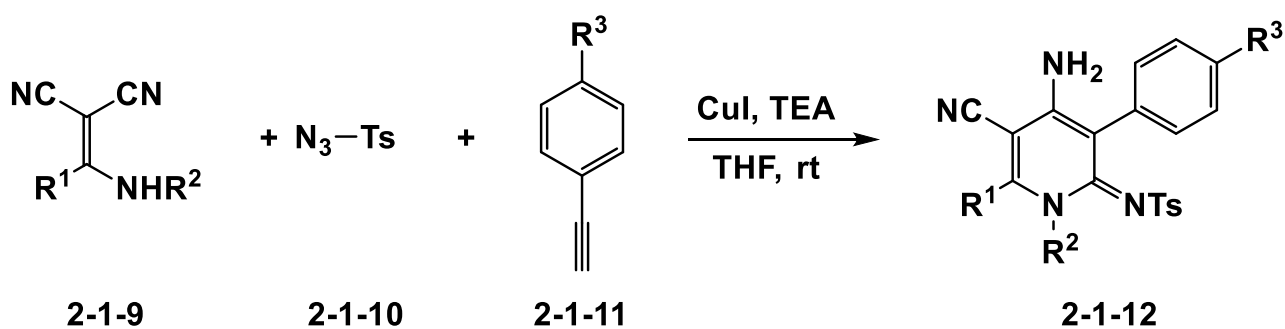
Table 2-1-2 4成分反応による2-イミノピリジン合成



Entry	R	Yield (%)
1	3,4,5-Trimethoxyphenyl	75
2	5-Methyl-2-furanyl	75
3	3,4-Dichlorophenyl	75
4	4-Bromophenyl	80

Zhang らは 2013 年に 2-(アミノ)メチレンマロノニトリル **2-1-9**、スルホニルアジド **2-1-10**、およびアルキン **2-1-11** の 3 成分をヨウ化銅触媒存在下、THF 溶媒中室温で 1 時間反応させることで対応する 4-アミノ-2-イミノピリジン **2-1-12** を高収率で得ている (Table 2-1-3)<sup>22)</sup>。

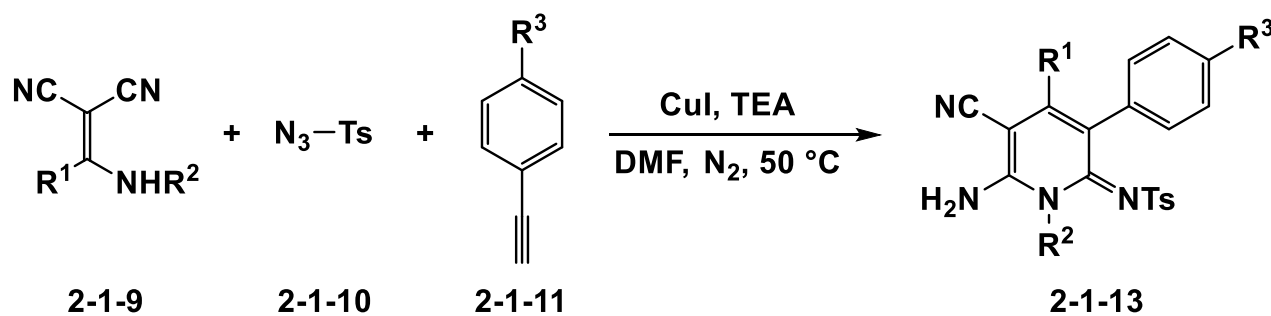
Table 2-1-3 銅触媒作用による 4-アミノ-2-イミノピリジン合成



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%)
1	H	Ph	H	87
2	H	Ph	Me	82
3	H	Ph	MeO	80
4	H	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	89

また、この反応は溶媒を THF から DMF 溶媒に変更し、窒素雰囲気下、50 °C で行った際に位置異性体である 6-アミノ-2-イミノピリジン 2-1-13 もまた良好な収率で得られることを報告している (Table 2-1-4)。

Table 2-1-4 銅触媒作用による 6-アミノ-2-イミノピリジン合成

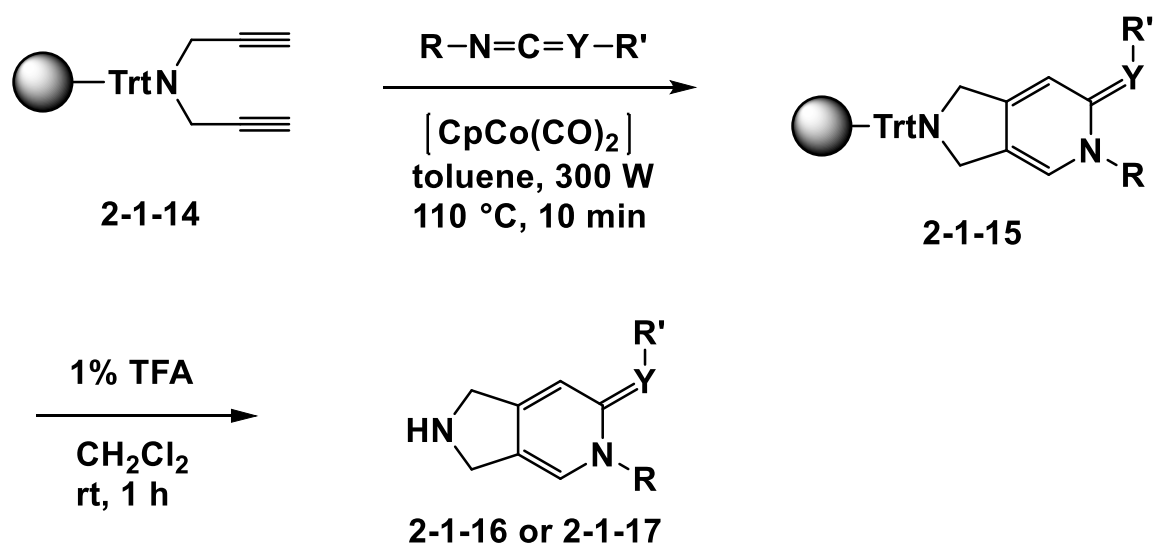


Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%)
1	H	Ph	H	76
2	H	Ph	Me	71
3	H	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	58
4	H	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	79

[2+2+2]環化三量化反応は複素環骨格の構築に効果的なツールの一つである。従来の場合ではコバルトやロジウムを触媒として用いていたが、これらの触媒は固定されたアルキンの分子内で部分的に共役することで[2+2+2]付加環化が良好に進行する。Deiterらは2007年により効果的な[2+2+2]付加環化反応が、マイクロウェーブ照射と固体高分子担持体との相互作用により様々な基質においても適用できることを報告している<sup>23)</sup>。

トリチル保護されたジプロパギルアミン **2-1-14** とイソシアネートを用いて CpCo(CO)<sub>2</sub> 触媒存在下、トルエン溶媒で 110 °C、マイクロウェーブ照射下においてピリドン **2-1-16** を得ている。一方でイソシアネートの代わりにカルボジイミドを用いた場合、対応する 2-イミノピリジン **2-1-17** を良好な収率で得ている (Table 2-1-5)。

Table 2-1-5 固体高分子担持体とマイクロウェーブ照射による合成



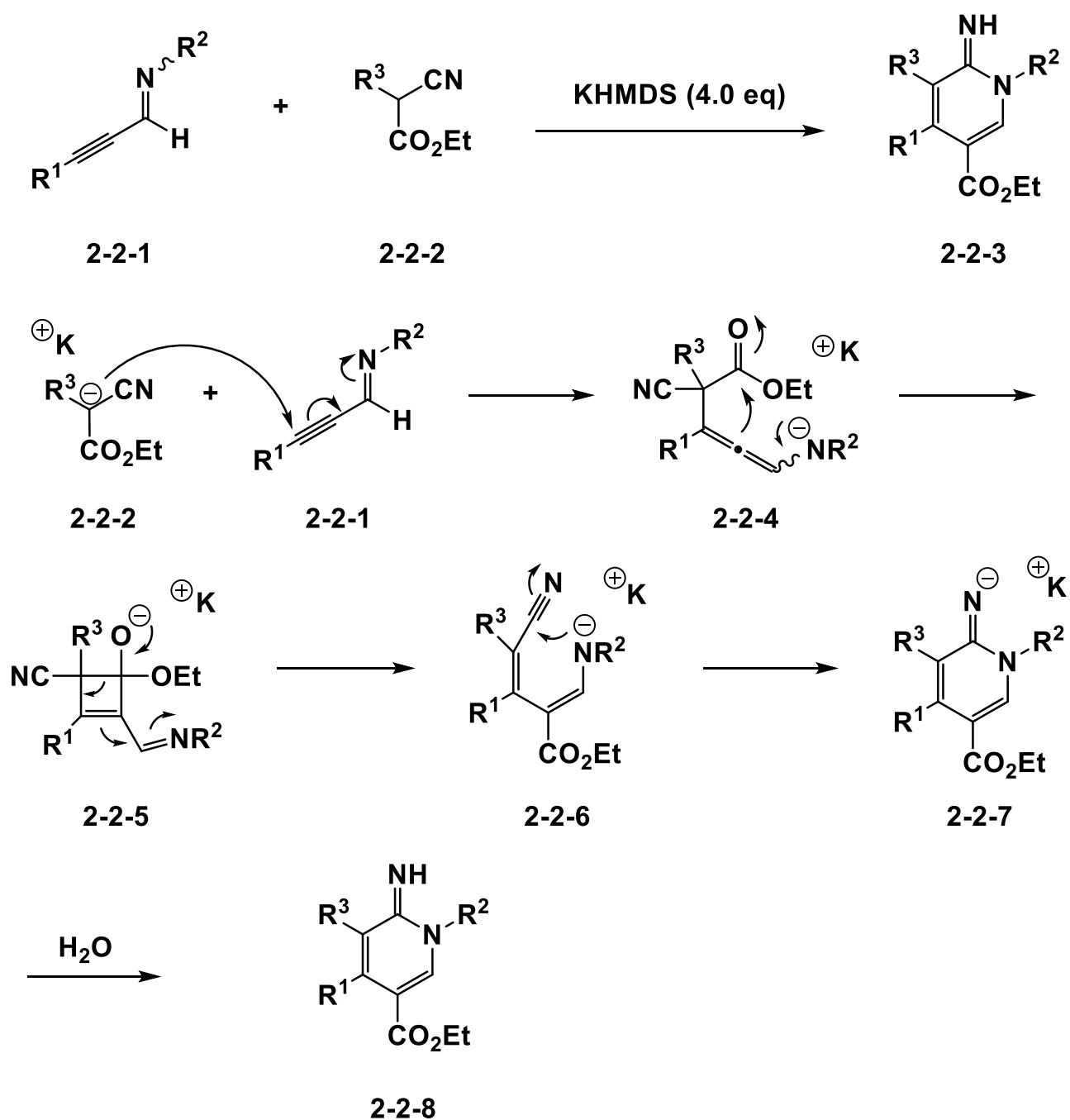
Entry	Y	R	R'	Yield (%)
1	O	Ph	–	93
2	O	Bu	–	96
3	N	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	91
4	N	Cy	Cy	93

以上述べたように、2-イミノピリジン合成は近年において報告された数はわずかであり、またその基質適用範囲は限られている。そのため簡便で有用な合成法の発展が望まれている。本研究室では2-イミノピリジンを簡便な方法により合成することに成功しているため、次節にまとめる。

## 第二節 アルキニルイミンを用いた 2-イミノピリジンの合成研究

本研究室では既にアルキニルイミン **2-2-1** への 2-シアノ酢酸エチル誘導体 **2-2-2** の共役付加反応を用いた 2-イミノピリジン **2-2-3** の合成を報告している<sup>24)</sup>。以下にその反応機構を示す(Scheme 2-2-1)。

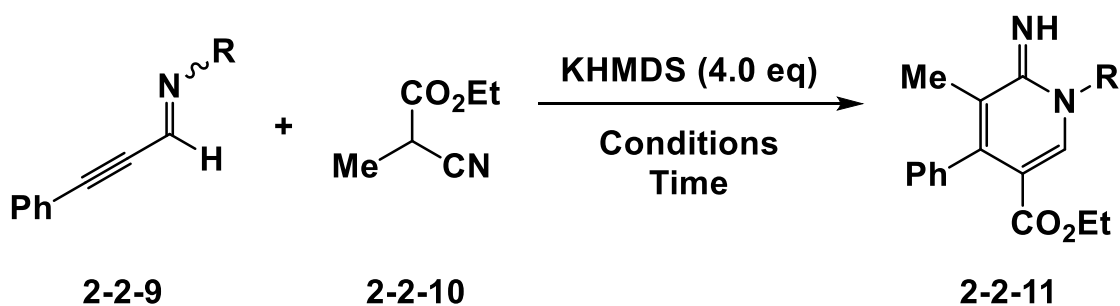
Scheme 2-2-1 アルキニルイミンを用いた 2-イミノピリジンの合成



シアノプロピオン酸エステルのカリウム塩 **2-2-2** が 1,4-付加することにより生じるメタロアレナミン **2-2-4** が異性化する際に、アルコキシカルボニル基に分子内求核付加反応が進行することで中間体のシクロブテノキシド **2-2-5** となる。次いでシクロブテノキシドが開環することでメタロエナミン **2-2-6** が生成する。生成したメタロエナミンが再び分子内求核付加することによって 2-イミノピリジン塩 **2-2-7** となる。反応を停止させるために加えられた水によってプロトン化され、イミノ基を有する 2-イミノピリジン **2-2-8** が生成する。

N上の置換基が PMP のアルキニルイミンでは 1,4-ジオキサン溶媒中で 25 時間加熱還流をすることにより 2-イミノピリジン **2-1-11** を 81% の収率で得ている。また、置換基が MPM のアルキニルイミンではジエチレングリコールジメチルエーテル溶媒中 160 °C、3 時間反応させることで対応する化合物を得ている (Table 2-2-1)。

**Table 2-2-1** 2-イミノピリジン合成の条件検討



Entry	R	Conditions	Time (h)	Yield (%)
1	PMP	A <sup>a)</sup>	25	81
2	MPM	B <sup>b)</sup>	3	70

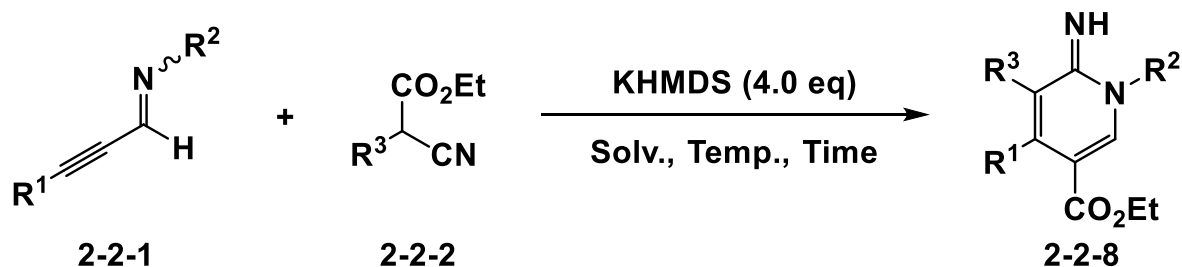
<sup>a)</sup> Conditions A: in 1,4-dioxane/toluene (2.4-3.1:1) under reflux.

<sup>b)</sup> Conditions B: in (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O/toluene (3.1:1) at 160 °C.



また、本反応では 2-イミノピリジンの 1 位、3 位、4 位の置換基を変えることができ、その基質適用範囲を以下に示す (Table 2-2-2)。

**Table 2-2-2** 2-イミノピリジン合成の基質検討

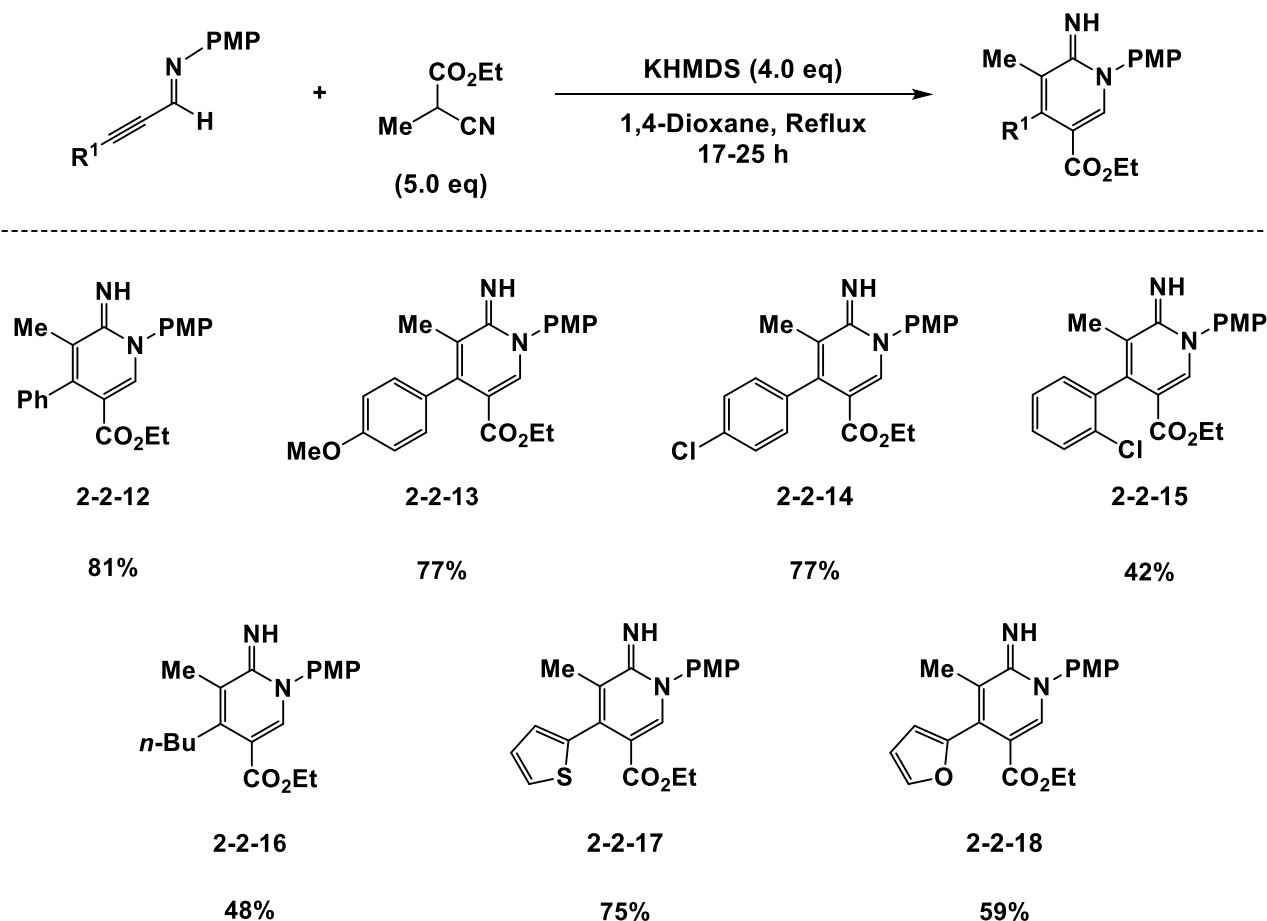


Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	Ph	PMP	Me	1,4-Dioxane	Reflux	25	81
2 <sup>a)</sup>	Ph	MPM	Me	(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	160	20	70
3	<i>n</i> -Bu	PMP	Me	1,4-Dioxane	Reflux	20	48
4	<i>n</i> -Bu	MPM	Me	(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	160	3.5	47
5	Ph	PMP	Ph	1,4-Dioxane	Reflux	21.5	84
6	Ph	PMP	Allyl	1,4-Dioxane	Reflux	16	66

a) KHMDS (2.0 eq) was used.

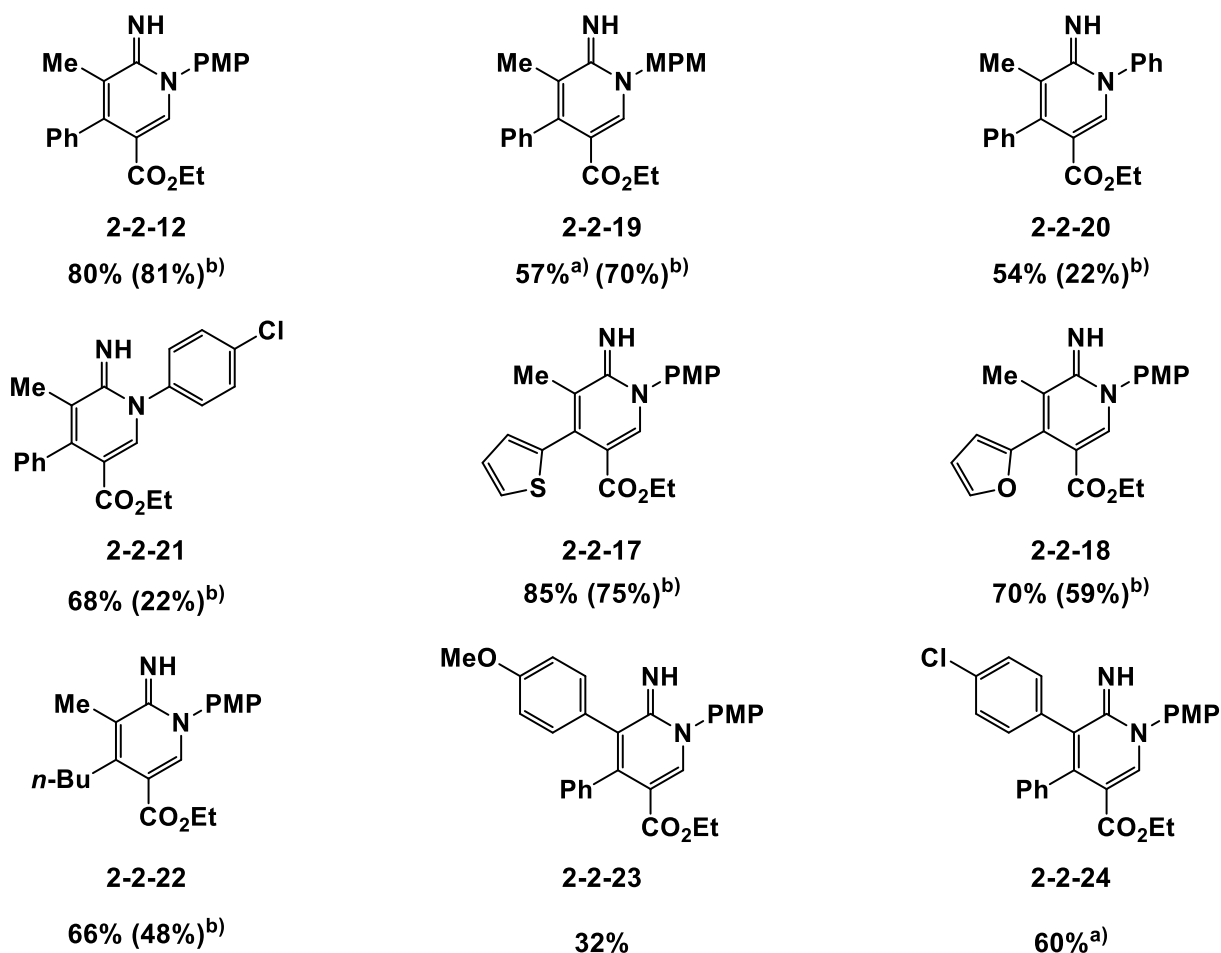
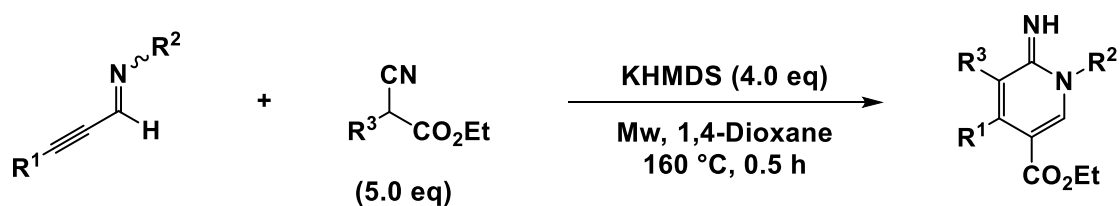
今回、更なる基質適用範囲の拡大を目的とし、研究を行ったので、詳細に述べる (Scheme 2-2-2)。更なる基質適用範囲の拡大として窒素原子上の置換基を PMP で固定し、アルキニルイミンの R<sup>1</sup> 位について検討を行った。その結果、電子供与基や求引基を有するフェニル基やブチル基のような脂肪族だけでなく、2-チエニル基や 2-フリル基のようなヘテロ環においても中程度から良好な収率で対応する 2-イミノピリジンを得た。

## Scheme 2-2-2 アルキニルイミンの基質検討



また、反応時間の短縮や収率の向上を目的とし、Mw 照射条件下で反応を行った。その結果、R<sup>1</sup>位が Ph、R<sup>2</sup>位が PMP のアルキニルイミンを用いた際に大幅な反応時間の短縮が可能になり、且つ同程度の収率で対応する 2-イミノピリジンを得た。従って他の基質においても同様の条件下反応を行った。その結果窒素原子上が MPM や Ph 基、電子求引基を有するクロロフェニル基の際に中程度の収率で対応する目的物を得た。さらに、ヘテロ環や脂肪族直鎖を有する基質の際にも短時間で対応する 2-イミノピリジンを得ることができた。これらほぼ全ての化合物でバッチ条件と比較した際に Mw 照射条件の方が短時間、かつ高収率で反応が進行した (Scheme 2-2-3)。

## Scheme 2-2-3 基質適用範囲の検討



a) The reaction was performed for 1 h.

b) Yields of the products under batch conditions are in parentheses.

これまで述べたように本研究では、アルキニルイミンへの共役付加反応を活用した2-イミノピリジン合成に対して更なる基質適用範囲の拡大を行った。本反応では電子供与性基、電子求引性基、ヘテロ環、そして脂肪族直鎖のような様々な置換基に対して幅広い基質適用範囲を示した。さらに Mw 照射条件下で反応を行うことで熱効率が向上し、

より収率の向上および反応時間の短縮が見られた。化合物 **2-2-24** のような置換基に電子求引性基を有する場合は反応性がわずかに低下し、より長い反応時間が必要であった。この結果より、反応温度および反応時間の更なる検討により、収率の向上が期待される。

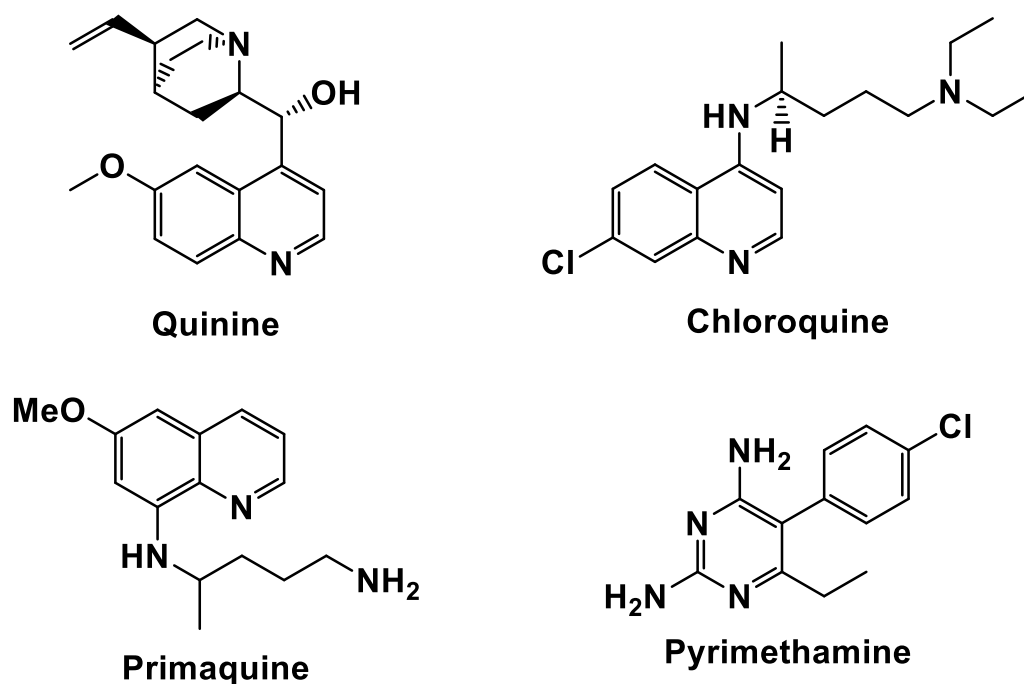
### 第三節 2-アミノピリジニウム塩の合成研究

シンプルな石鹼やベンザルコニウム塩化物、さらには抗菌性ペプチド複合体やデンドリマー構造から両親媒性物質は抗菌性薬品に対して古くから用いられている。

生体内において細胞内プロセスの破壊はいくつかの両親媒性物質の生理活性のカギとなり、細胞膜破壊はしばしば菌の死滅をもたらす主要な経路である。細胞膜破壊は菌の抵抗力を減少させることに有利であり、複数の極性を持つ新規カチオン性物質や両親媒性物質の新規合成は医薬品の発展に重要である。

今日において毎年 150 万人以上の死を引き起こすマラリアは世界最大の寄生原虫感染症である。近年の分析において 2010 年における年間感染者数が 2 億 1600 万人以上にも達する。従来の治療に用いられていたキニーネやクロロキンに対して既にその耐性を持つことが報告されている。また、熱帯熱マラリア原虫のように多剤耐性の寄生虫がマラリアでの致死を更に招いている。そのため新規医薬品の迅速的な薬理学的アプローチは必要とされている。以下にそれら生理活性化合物の骨格例を示す(Figure 2-3-1)<sup>13)</sup>。

Figure 2-3-1 アンチマラリア活性化合物

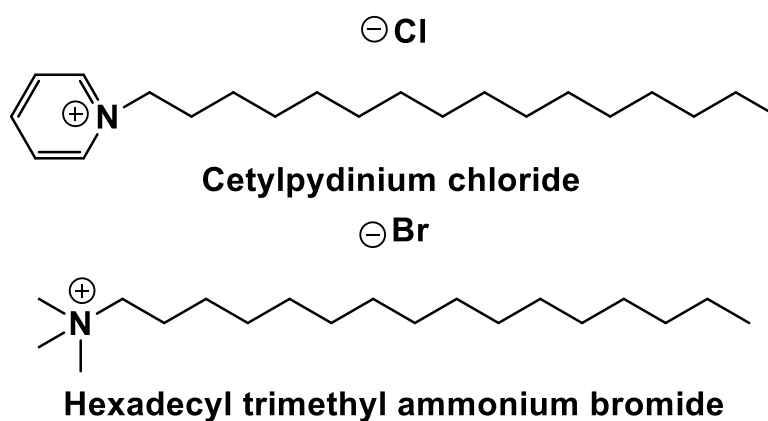
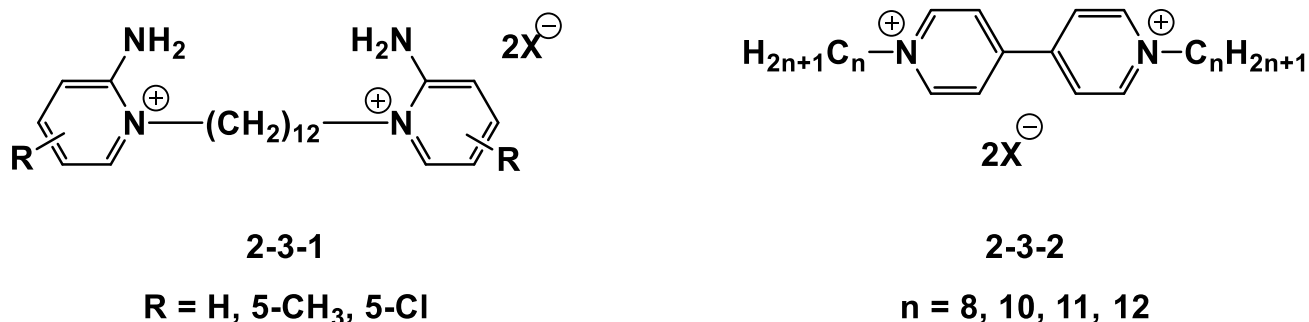


生理活性を持つ天然物は生体内のタンパク質と三次元的な相互作用をすることによってその生理活性が発現していると考えられる。言い換えるとタンパク質のある空間に化合物が収まることで、化学結合や親和性相互作用が形成されるためにその活性が発現している。この空間に収まるという現象は化合物の骨格が立体的に適していることやタンパク質と相互作用が可能な電子的要因によると考えられている。よって骨格の類似しているヘテロ環化合物はその生理活性の発現が期待できる。

アミンや含窒素複素環は塩基性官能基の代表であり、脂肪族アミンは多くの場合に生体内の pH ではイオン化してカチオンとして存在している。第一、第二、第三級アミンは塩酸塩などの塩として医薬品としても投与されている。また、第四級アンモニウム塩を含む医薬品も存在している。

以下に示している化合物はアンチマラリア活性を持つ生理活性化合物である (Figure 2-3-2)<sup>14),15)</sup>。

Figure 2-3-2 抗菌及びアンチマラリア活性化合物



アミノピリジン骨格を繋ぐ炭素鎖は 12 炭素が最も生理活性を生じ、アミノピリジニウム塩 **2-3-1** やピリジニウム塩 **2-3-2** のように窒素上にカチオンを持つ塩はその効果が向上する場合がある。また、ピリジン骨格間ではなく窒素原子上から伸びている両端の炭素直鎖の場合にもその生理活性が発現している。

生理活性化合物には Figure 2-3-2 で示したように長いアルキル鎖を有する化合物が存在し、広く用いられている。アミノピリジニウム塩 **2-3-1** やピリジニウム塩 **2-3-2** のように抗マラリア活性を有する化合物の他には、塩化セチルピリジニウムや臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムなどがあり、殺菌剤や相間移動触媒としても用いられている。

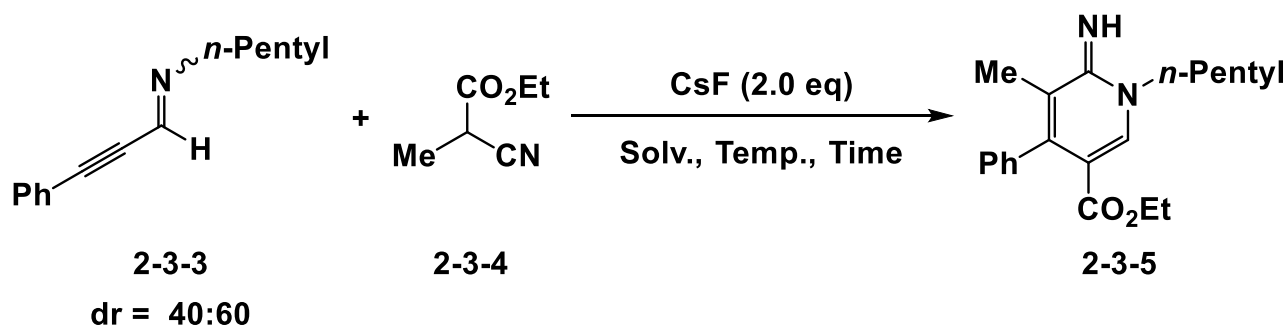
これらに共通する点は四級アンモニウム塩であり、長いアルキル鎖を有するということである。

第二章第三節の主題である 2-アミノピリジニウム塩の合成に入る前に、Figure 2-3-2 にあるような長いアルキル鎖を持つ 2-イミノピリジン合成の基質検討について以下に述べる。

基質の選択として安価で入手容易な *n*-ペンチルアミンとアルデヒドより合成したアルジミンを用いて反応を行った (Table 2-3-1)。



**Table 2-3-1** *n*-ペンチル基を有する 2-イミノピリジン合成の塩基及び溶媒検討



Entry	Solv.	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1 <sup>a)</sup>	(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	160	3	trace
2	(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	160	1	8
3	DMF	130	11.5	5
4 <sup>b),c)</sup>	THF	160	3	3
5 <sup>c)</sup>	(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	160	3	34
6 <sup>d)</sup>	(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	160	3	33

a) KHMDS (2.0 eq) was used as a base.

b) The reaction was carried out under microwave irradiation.

c) CsF (1.0 eq) was used.

d) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 eq) was used as a base.

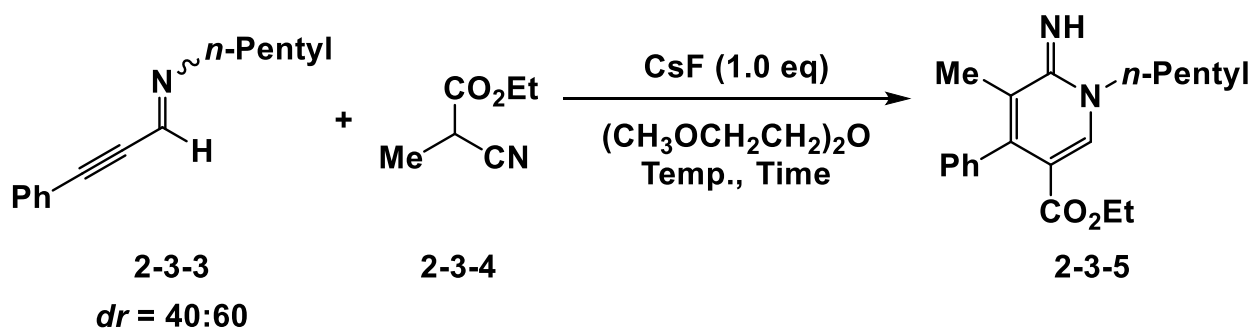
N上の保護基がMPMの際に最適条件であった条件であるジエチレングリコールジメチルエーテル溶媒中、160 °C、KHMDSを塩基として用いたところ、目的物が痕跡量しか得られなかった(Entry 1)。そこで次にCsFをKHMDSの代わりに用いて反応を行った。その結果、2-イミノピリジン 2-3-5が8%の収率で得られた(Entry 2)。次に、溶媒検

討としてジエチレングリコールジメチルエーテルから DMF、THF へと変更して反応を行ったが収率の向上は見られなかった (Entries 3 and 4)。そのため以降の実験はジエチレングリコールジメチルエーテルに固定して行った。

N 上の置換基が PMP や MPM の場合は塩基の当量が 2.0-4.0 当量と過剰量必要であった。しかし *n*-ペンチルの場合には過剰量の塩基によって副反応が助長されていると考え、当量を 1.0 当量へ変更した (Entry 5)。その結果、目的の 2-イミノピリジンは 8% から 34% と大幅に収率が向上した。よって本基質における最適条件を CsF 1.0 当量とし以降の反応を行った。また、塩基をフッ化セシウムから炭酸セシウムへと変更した際にも同程度の収率で得ることができた (Entry 6)。

N 上が PMP や MPM の基質と比べて収率が低い原因として原料に用いた N 上が *n*-ペンチルで置換されたアルキニルイミン **2-3-3** が 160 °C の高熱で分解したために収率の低下が起こったのではないかと考えた。そこで、反応温度を 100 °C まで下げて反応を行った (Table 2-3-2, Entry 1)。

Table 2-3-2 温度検討



Entry	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1 <sup>a)</sup>	100	13.5	6
2	160	3	34
3 <sup>b)</sup>	180	1	9
4 <sup>b)</sup>	200	3	2

a)  $\text{CsF}$  (2.0 eq) was used.

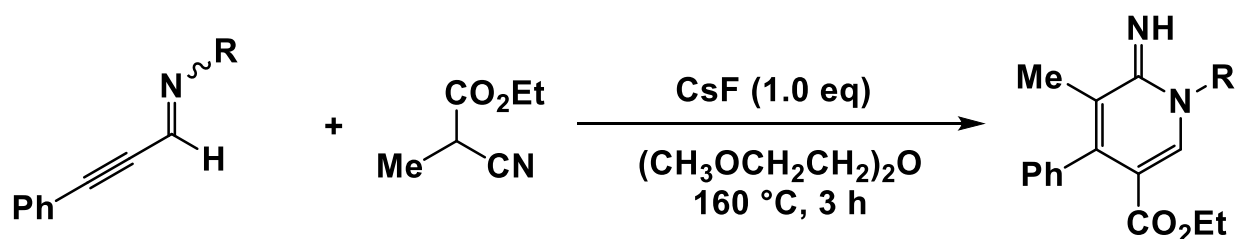
b) The reaction was carried out under microwave irradiation.

反応の進行は、加熱後アルキニルイミン **2-3-3** の消失を TLC にて確認した後に飽和炭酸水素ナトリウムで反応を停止した。得られた目的化合物 **2-3-5** は 6% の収率であった。160 °C で反応を行った際に 34% の収率で目的物が得られていることから、反応の進行には 100 °C より高い温度が必要であることが分かった (Entry 2)。反応をより進行させるために、より高温で反応を行うことで収率の向上が見られると考え、加熱温度を 180 °C と 200 °C にして反応を行った。ジエチレングリコールジメチルエーテルの沸点が 162 °C であることより反応はマイクロウェーブ照射条件にて行ったが、予想した結果は得られず、180 °C、200 °C と温度を高くするに従って収率は低下した (Entries 3 and 4)。

次に置換基 R のアルキル鎖を延長した基質の場合について検討を行

った (Table 2-3-3)。

Table 2-3-3 アルキル直鎖の基質検討



R = *n*-Pentyl: 2-3-6, *dr* = 40:60

R = *n*-Octyl: 2-3-7, *dr* = 40:60

R = *n*-Dodecyl: 2-3-8, *dr* = 44:56

Entry	R	Product	Yield (%)
1	<i>n</i> -Pentyl	2-3-9	34
2	<i>n</i> -Octyl	2-3-10	6
3 <sup>a)</sup>	<i>n</i> -Octyl	2-3-10	9
4	<i>n</i> -Dodecyl	2-3-11	8

<sup>a)</sup> CsF (0.5 eq) was used.

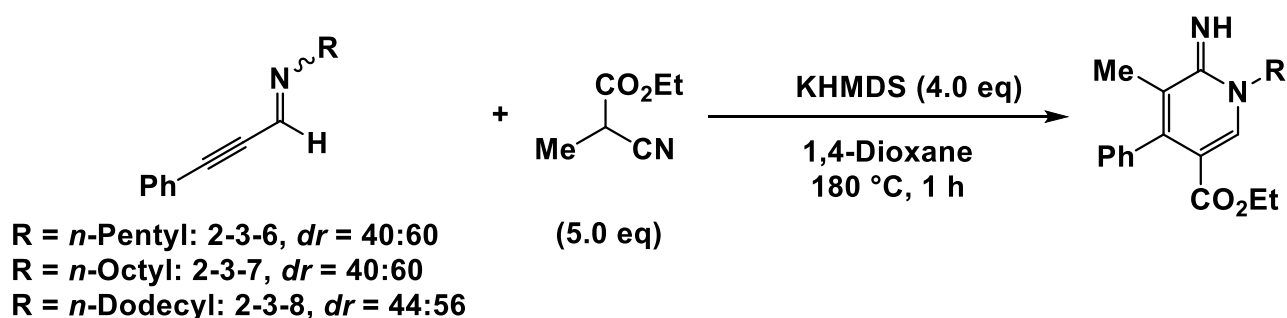
置換基を *n*-ペンチルから *n*-オクチルへ伸長した場合、低収率ではあるが目的化合物の 2-イミノピリジン **2-3-10** を合成することができた (Entry 2)。同様に置換基が *n*-ドデシル **2-3-11** の場合においても合成に成功した (Entry 4)。また、N 上が長鎖アルキル基の場合、塩基の当量を 1.0 当量から 0.5 当量へと減らした際にわずかではあるが、収率の向上が見られた (Entry 3)。

置換基がアルキル鎖の時に収率が低い原因として、脂肪族直鎖がスパイラル構造を取り立体障害が増した為に、共役付加及び分子内環化反応が効率よく進行しなかった事が影響したと考えられる。さらに、用いたアルキニルイミンのイミン部位が異性化を起こしたことで副反

応が進行した可能性も考えられる。

第二章第二節の Scheme 2-2-3 基質適用範囲の検討において、アルキニルイミンへの共役付加反応を活用した 2-イミノピリジン合成はマイクロウェーブ照射条件下、160 °C、1,4-ジオキサン溶媒中で反応を行った際に種々の基質で収率の向上が見られたことから長鎖アルキル基を有する 2-イミノピリジン合成にもその条件を適用し、反応を行った (Table 2-3-4)。

**Table 2-3-4** Mw 照射条件による長鎖アルキル基を有する 2-イミノピリジン合成



Entry	R	Product	Yield (%)
1 <sup>a)</sup>	<i>n</i> -Pentyl	2-3-9	38
2	<i>n</i> -Pentyl	2-3-9	45
3	<i>n</i> -Octyl	2-3-10	48
4	<i>n</i> -Dodecyl	2-3-11	35

<sup>a)</sup> The reaction was performed at 160 °C.

N 上に *n*-ペンチル基を有するアルキニルイミンに対して Mw 照射条件下、1,4-ジオキサン溶媒中、160 °C で 1 時間反応を行った結果、目的化合物を 38% で得た (Entry 1)。Scheme 2-3-3 の Entry 1 の条件よりも収率の向上が見られたが、十分な収率の向上は得られなかった。この

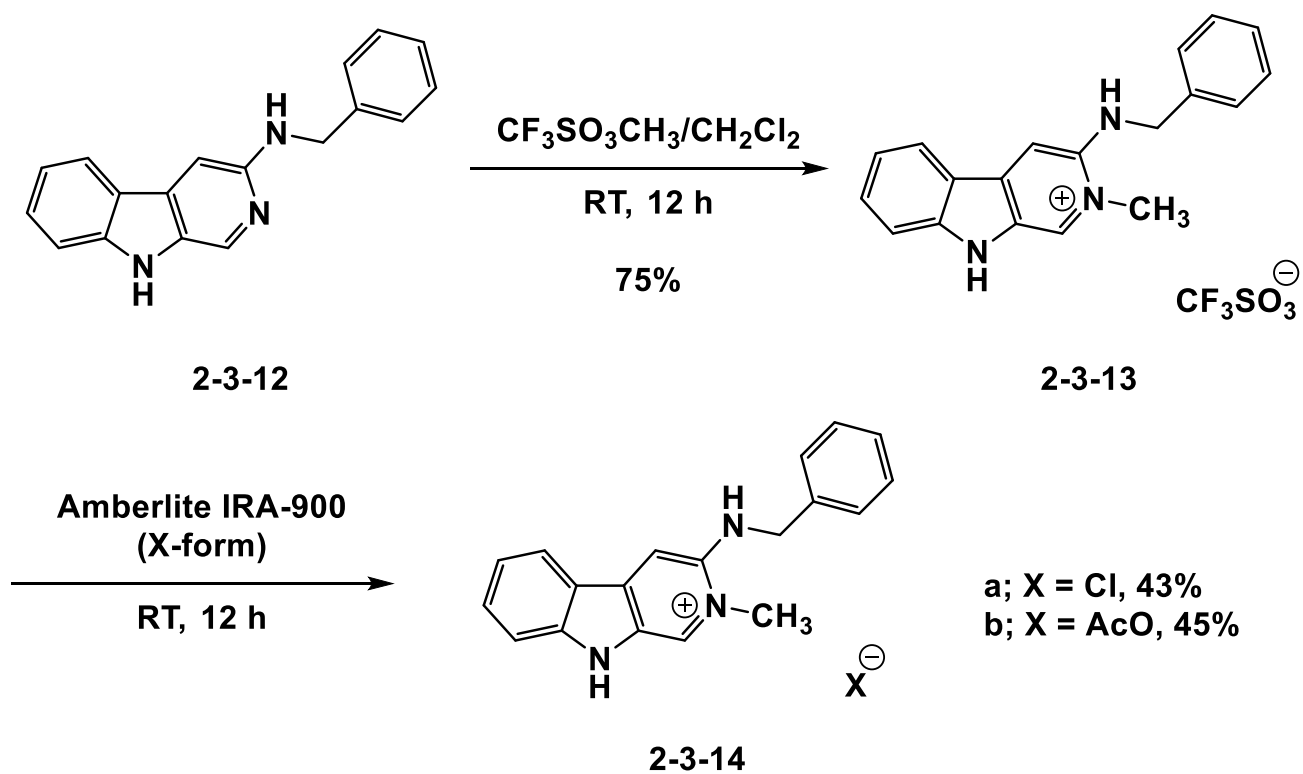
結果の原因として、Table 2-3-3 の考察で記したように、アルキニルイミンの N 上の置換基に  $\alpha$ -プロトンが存在しているために副反応が進行したと考えられる。従って反応温度を向上させることにより、アルキニルイミンの異性化が進行する前に 2-イミノピリジン環の構築が進行すると考え、Entry 2 では反応温度を 180 °C へと変更し反応を行った。その結果、目的化合物 **2-3-9** を収率 45% で得ることができ、収率の向上が見られた。よって以降の検討でも同様の条件で検討を行った。N 上に *n*-オクチル基を有する目的化合物 **2-3-10** は収率 48% で得ることができ、さらに炭素鎖の伸長した化合物 **2-3-11** も 35% の収率で得ることができた (Entries 3 and 4)。N 上に長鎖アルキル基を有するイミノピリジン合成において、Mw 照射条件下、1,4-ジオキサン溶媒中、180 °C で 1 時間反応を行った結果、バッチ条件下よりも反応系内がきれいであり、今後さらに条件検討を行うことでより収率の向上が期待される。

医薬品などの生理活性を有する化合物の多くはヘテロ環化合物であり、それら化合物の合成は医薬・医療の発展が目まぐるしい今日の世界において不可欠である。また、熱帯熱マラリア原虫のように多剤耐性を持つものも報告されているために、新規生理活性化合物の開発は重要な課題である。

先に述べたように第一、第二、第三級アミンは塩酸塩などの塩として医薬品としても投与されている。また、第四級アンモニウム塩を含む医薬品も存在している。よってアンモニウム塩の効率的な合成は重要課題の一つである。

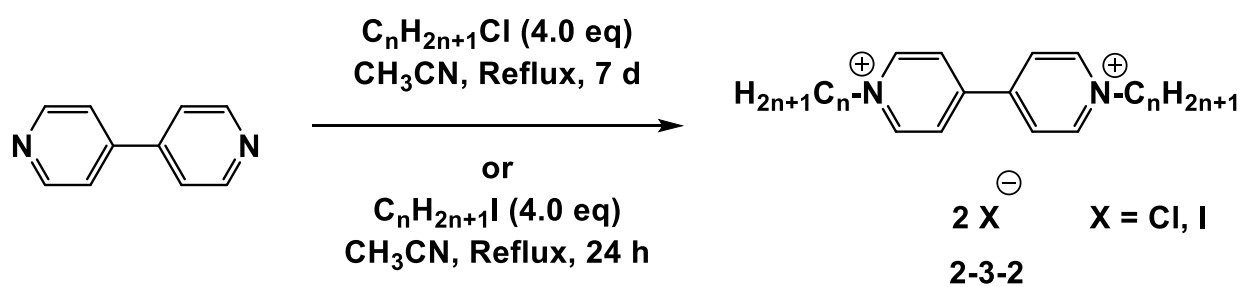
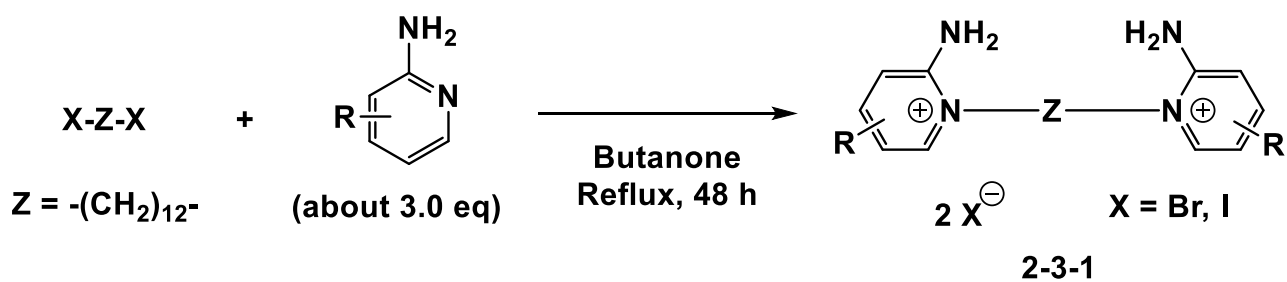
塩の合成には以下に示してあるように、スルホナートと反応させることで合成が可能である。しかしながら、アミノピリジニウム塩 **2-3-13** のように窒素原子上の置換基に制限がある (Scheme 2-3-1)<sup>16)</sup>。

## Scheme 2-3-1 第四級アンモニウム塩の合成例



また、アミノピリジニウム塩 **2-3-1** やピリジニウム塩 **2-3-2** の化合物ではハロゲン化アルキルを用いて長時間加熱還流をする必要がある (Scheme 2-3-2)<sup>14),15)</sup>。

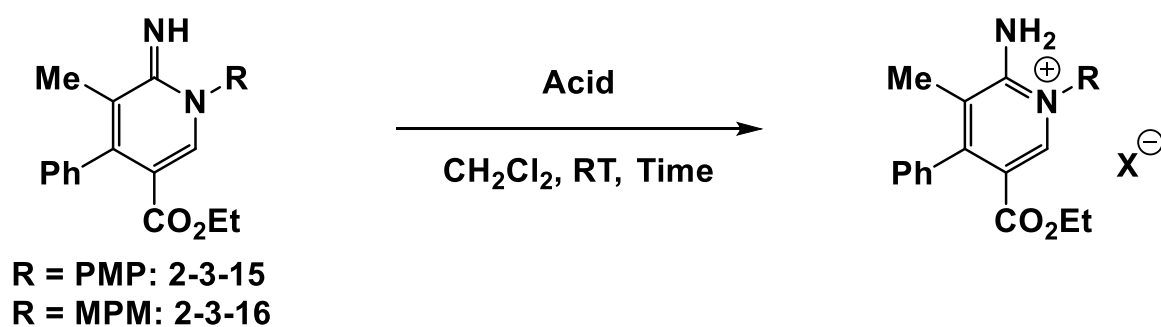
**Scheme 2-3-2** 長鎖アルキル基を有するアミノおよびピリジニウム塩の合成



本修士研究では合成した2-イミノピリジンに対して酸と反応させることで容易に且つ短時間で2-アミノピリジニウム塩へと変換できることを見出したので以下述べる (Table 2-3-5)。



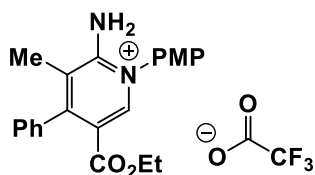
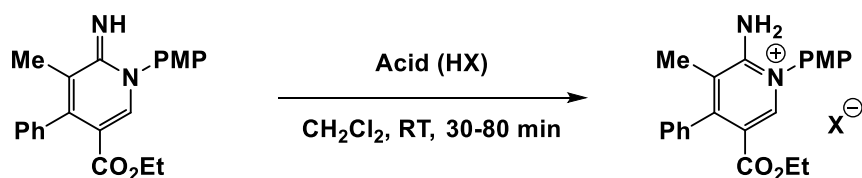
Table 2-3-5 2-アミノピリジニウム塩の合成



Entry	R	Acid	Time (min)	Product	Yield (%)
1	PMP	TFA	80	2-3-17	94
2	PMP	TfOH	80	2-3-18	quant.
3	PMP	TsOH·H <sub>2</sub> O	30	2-3-19	96
4	MPM	TFA	30	2-3-20	77
5	MPM	TfOH	30	2-3-21	94
6	MPM	TsOH·H <sub>2</sub> O	30	2-3-22	89

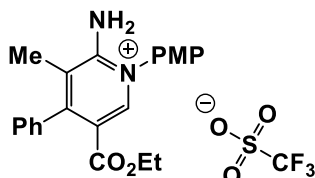
2-イミノピリジン 2-3-15、2-3-16 に対しトリフルオロ酢酸 (TFA)、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (TsOH·H<sub>2</sub>O) を反応させたところ、N 上が PMP、MPM のいずれの置換基においても室温で攪拌することにより対応する 2-アミノピリジニウム塩が短時間に高収率で得られた (Entries 1-6)。従って次に酸の検討を行った (Scheme 2-3-3)。

## Scheme 2-3-3 酸の検討



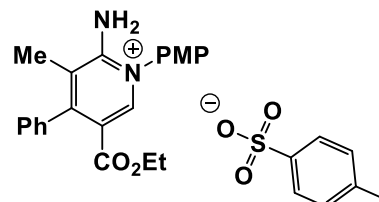
2-3-17

94%



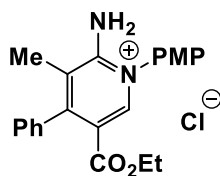
2-3-18

quant

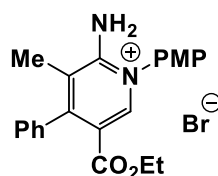


2-3-19

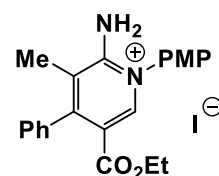
96%



2-3-23

98%<sup>a)</sup>

2-3-24

99%<sup>b)</sup>

2-3-25

90%<sup>a)</sup>

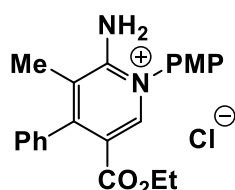
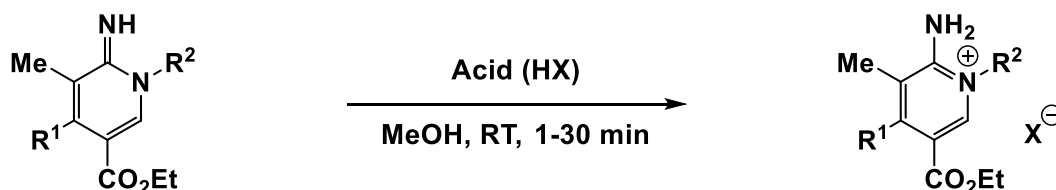
<sup>a)</sup> MeOH was used instead of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

<sup>b)</sup> AcOH was used instead of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

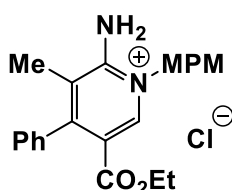
2-イミノピリジン **2-3-15** をモデル基質としてトリフルオロ酢酸 (TFA)、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (TsOH·H<sub>2</sub>O) のような有機酸を反応させたところ短時間かつ良好な収率で対応する 2-アミノピリジニウム塩を合成した。続いて塩化アセチルとメタノールから調製した塩化水素や臭化水素およびヨウ化水素などの無機酸を用いた際にも室温で攪拌することにより温和な条件下で対応する 2-アミノピリジニウム塩を定量的に合成した。

2-イミノピリジンから 2-アミノピリジニウム塩への変換は、N 上が PMP や MPM などの保護基だけでなく他の基質においても反応が進行した。その結果を以下に述べる (Scheme 2-3-4)。

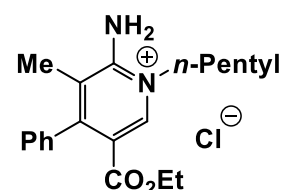
#### Scheme 2-3-4 基質適用範囲の検討



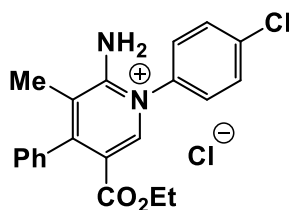
2-3-23  
99%



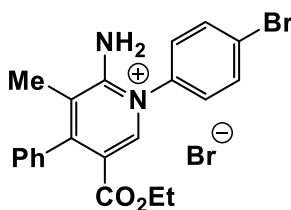
2-3-26  
quant



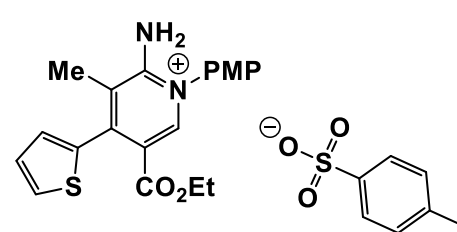
2-3-27  
97%



2-3-28  
quant



2-3-28  
81%<sup>a)</sup>



2-3-29  
quant<sup>b)</sup>

a) AcOH was used instead of MeOH.

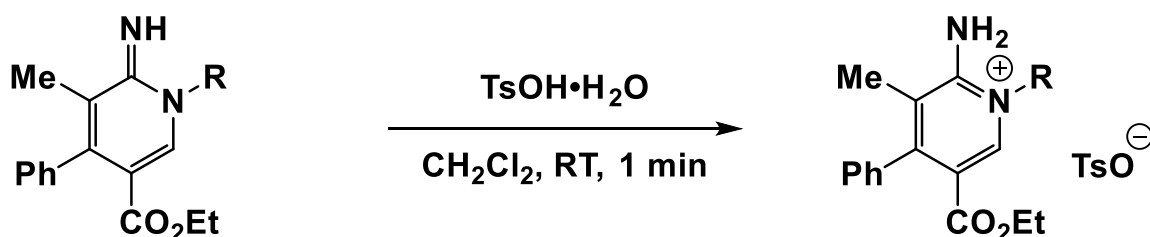
b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was used instead of MeOH.

N 上に様々な置換基を有する 2-アミノピリジニウム塩の合成を行った結果、窒素原子上が PMP や MPM のような電子供与性や、*p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、*p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> のような電子求引性基および、脂肪族の置換基においても定量的に反応が進行した。また、R<sup>1</sup> 位にチオフェンのようなヘテロ環を有する基質においても定量的に 2-アミノピリジニウム塩へと変換する

ことができた。これら多様な基質においても短時間かつ温和な条件下で定量的に反応が進行し、幅広い基質適用範囲を示した。

さらに長鎖のアルキル基を有する 2-イミノピリジンに対しても酸を反応させることで、対応する 2-アミノピリジニウム塩を合成することができた (Table 2-3-6)。酸の選択は取り扱いが容易であり、かつ  $^1\text{H}$  NMR での変化が分かりやすい *p*-トルエンスルホン酸一水和物 ( $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) を用いた。

**Table 2-3-6** アルキル直鎖を N 上に有する 2-アミノピリジニウム塩の合成検討



R = *n*-Pentyl: 2-3-9  
 R = *n*-Octyl: 2-3-10  
 R = *n*-Dodecyl: 2-3-11

Entry	R	Product	Yield (%)
1	<i>n</i> -Pentyl	2-3-30	quant.
2	<i>n</i> -Octyl	2-3-31	quant.
3	<i>n</i> -Dodecyl	2-3-32	quant.

これまで述べたように本研究では 2-アミノピリジニウム塩の新規合成法を見出した。

このように任意に置換基を導入した 2-アミノピリジニウム塩の合成

が実現できれば、創薬化学の観点において医薬品のターゲットとの相互作用に必要な官能基群と、それらの相対的な立体配置も含めた概念であるファーマコフォアを満たす幅広い目的化合物の合成が可能となり非常に有用である。

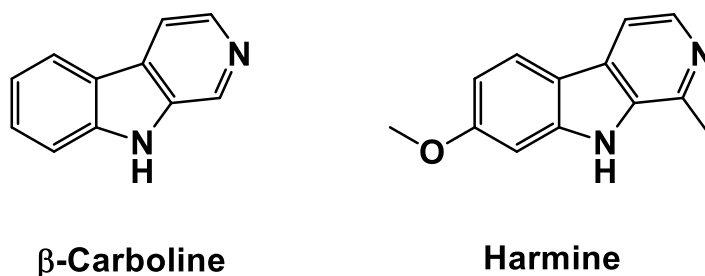
### 第三章 $\beta$ -カルボリン誘導体の合成を指向した 2-アミノピリジンの合成研究

#### 第一節 従来の $\beta$ -カルボリン誘導体の合成研究

天然物は長い間調査され、多様な病気や癌などを含む病気の治療で使われる生理活性化合物の識別のため豊富な資源であることが分かる。例えばエトポシドやタキソールなどの化学療法薬は臨床腫瘍学で広く使われている。

カルボリン骨格は平面三環式リング構造をとっており、その誘導体は植物、海洋生物、ヒト組織、そして体液から広く供給されている。とりわけ、多様に置換された $\beta$ -カルボリンの合成はその骨格が天然物の多くに見られ、高い生理活性を示すことからその合成に関して魅力的である。最も有名な部類はハルミンなどである。それらはベンゾジアゼピン受容体で分子を差し込んでいる DNA であり、それらの高い DNA 結合親和性は部分的に薬理的性質の原因となるであろう。従って $\beta$ -カルボリン骨格を有する化合物の合成について多く研究されており、その多様な置換形式を有する合成法の開発に注目が浴びている (Figure 3-1-1)

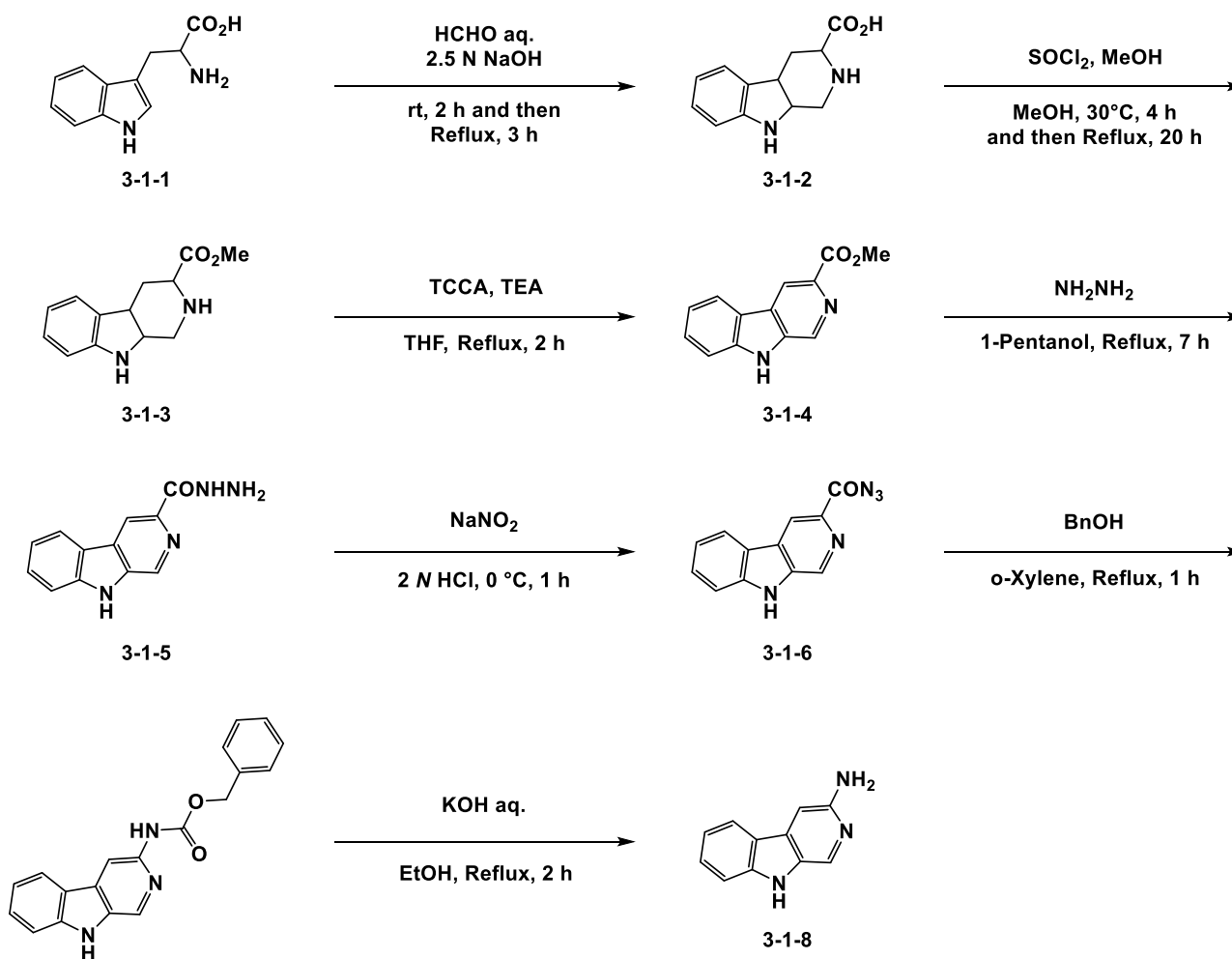
Figure 3-1-1  $\beta$ -カルボリン及び誘導体



$\beta$ -カルボリンはインドールアルカロイドに分類され、インドールを母骨格とし様々な側鎖を有する。従って、従来における $\beta$ -カルボリン誘導体の合成例では類似のトリプトファンを出発物質とし合成している。単純な合成経路として、Pictet-Spengler 反応を活用した合成例を以下に記す。

2011年に小中原らは $\beta$ -カルボリン誘導体が有する抗腫瘍活性の構造活性相関を明らかにするために種々の誘導体を合成している (Scheme 3-1-2)<sup>28</sup>。

### Scheme 3-1-2 Pictet-Spengler 反応による $\beta$ -カルボリン誘導体合成

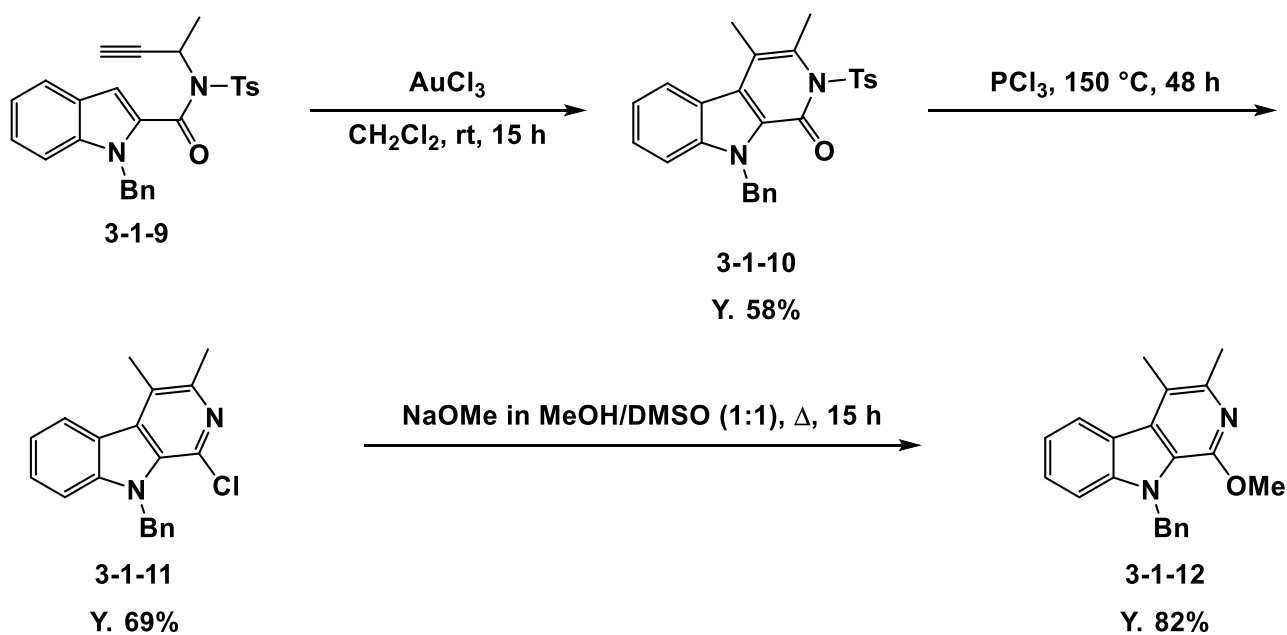


$\beta$ -カルボリンの骨格形成はホルムアルデヒドと L-トリプトファンによる Pictet-Spengler 反応により化合物 **3-1-2** とし、続くチオニルクロリドとメタノールによる反応はカルボン酸をメチルエステル **3-1-3** に変換している。1,2,3,4,-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-3-カルボキシ酸メチルエステル **3-1-3** はトリクロロイソシアヌル酸 (TCCA) による脱水素による芳香族化をすることで $\beta$ -カルボリン-3-カルボキシ酸メチルエステル **3-1-4** を形成している。メチルエステル **3-1-4** をヒドラジンによる脱水縮合を行うことでヒドラジド **3-1-5** を 90% で得ている。ヒドラジド **3-1-5** に対して亜硝酸ナトリウムを作用させアジド化合物 **3-1-6** を得ている。アジド化合物 **3-1-6** に対して Curtius 転位を行い、ベンジルアルコールを作用させることでベンジルカルバメート **3-1-7** を得ている。合成したベンジルカルバメートを加水分解することで 3-アミノ- $\beta$ -カルボリン **3-1-8** を 7 段階収率 33% で得ている。

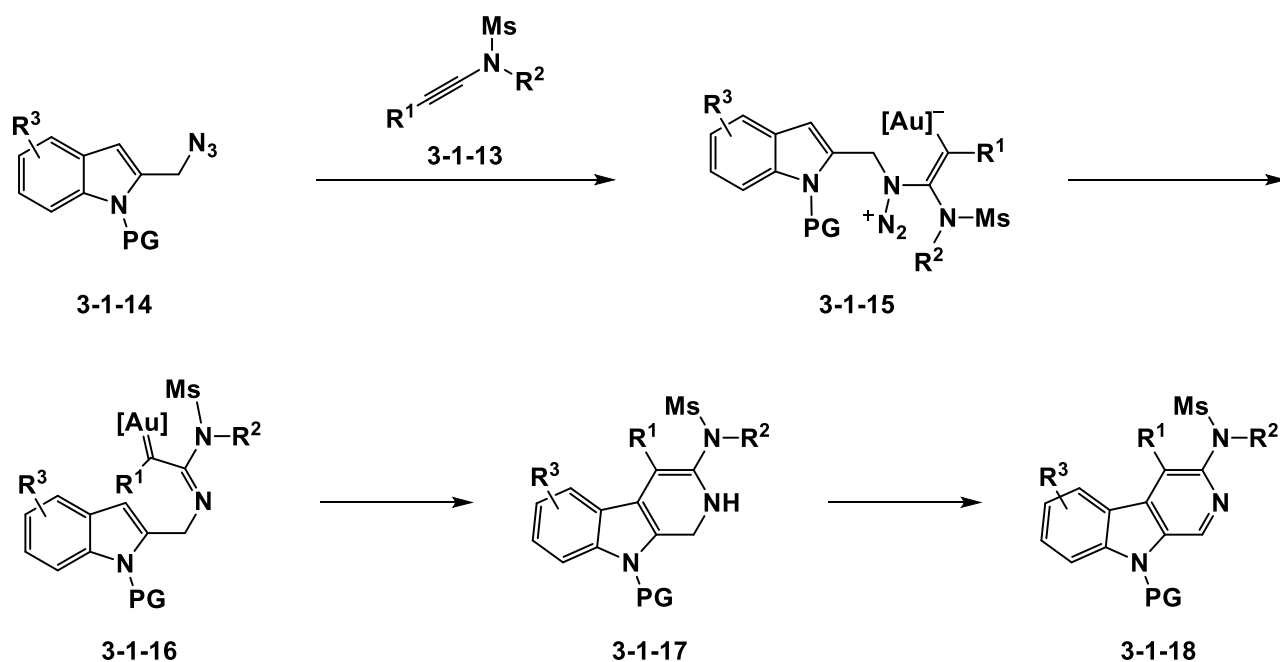
2010 年に Padwa らは一段階で複雑な分子の構築が可能であり、インドール核を含んでいる金触媒に基づく環化異性化反応のアザ多環式ヘテロ環合成について研究を行い、 $\text{AuCl}_3$  によって触媒された *N*-プロパルギルアミド置換されたインドール **3-1-9** の分子内環化による $\beta$ -カルボリン誘導体 **3-1-12** の合成を報告している (Scheme 3-1-3)<sup>29)</sup>。



## Scheme 3-1-3 金触媒によるβ-カルボリン誘導体合成



金触媒を用いたβ-カルボリンの合成方法は異なるストラテジーによって2015年に報告されている<sup>30)</sup>。YeらはTable 3-1-1で示すように、イナミド**3-1-13**とインドリルアジド**3-1-14**から初めての分子間金触媒により形成するα-イミノ金カルベン中間体**3-1-15**、**3-1-16**を經由し、形式的な[4+2]環化が進行することで位置選択的に対応する3-アミノ-β-カルボリン**3-1-18**の合成を達成している。

Table 3-1-1 金カルベノイドを経由した $\beta$ -カルボリン誘導体合成

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield(%)
1	Ph	Ph	H	99
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	72
3	4-Cl	Ph	H	95
4	Ph	<i>n</i> -Bu	H	65
5	Ph	Ph	6-F	87

以上述べたように、 $\beta$ -カルボリン誘導体の合成はその有用性から近年注目を浴びている。しかしながら多様な官能基や置換位置の異なる $\beta$ -カルボリン骨格の合成<sup>31),32)</sup>は未だ十分な開発がされておらず、更なる合成法の発展が望まれている。本研究室ではアルキニルイミンへの共役付加反応を活用した2-イミノピリジンを既に報告している。よって $\beta$ -カルボリン誘導体合成を指向した2-アミノピリジン合成について

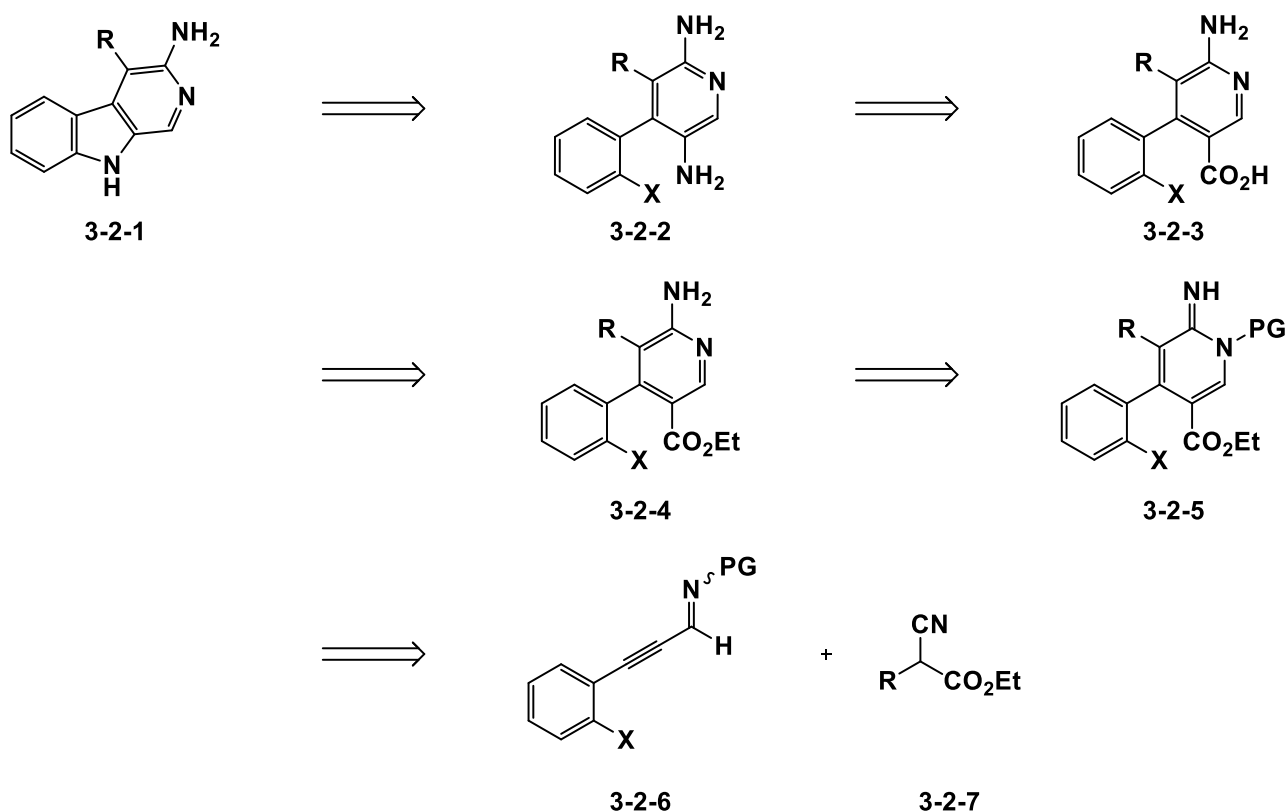
て、次節で述べる。

## 第二節 アルキニルイミンを用いた 2-アミノピリジンの合成研究

第三章第一節では従来における $\beta$ -カルボリン誘導体の合成法について述べた。本節では $\beta$ -カルボリン誘導体合成に関して、当研究室が既に報告している 2-イミノピリジン合成を経由し、2-アミノピリジンを合成中間体として用いる合成経路について考察した。

Scheme 3-2-1 に示すように、 $\beta$ -カルボリン誘導体合成についてアルキニルイミンへの共役付加反応を活用した 2-イミノピリジン合成を鍵反応とする逆合成解析を行った。

Scheme 3-2-1 2-イミノピリジン合成を鍵反応に用いる逆合成解析

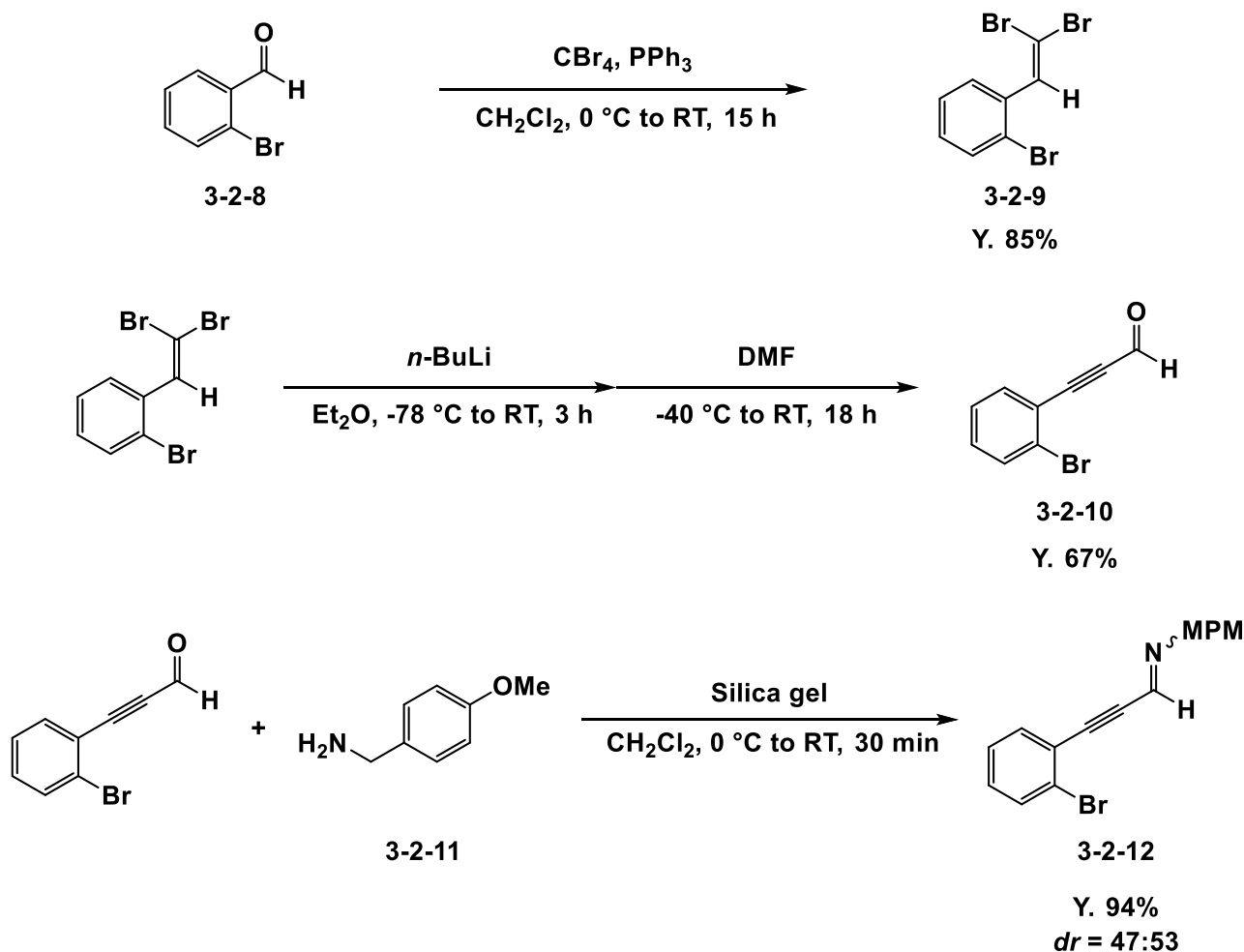


$\beta$ -カルボリン誘導体 **3-2-1** は 2,5-ジアミノピリジンとアリアルハライドとの分子内カップリングにより合成することができると考え、2,5-ジアミノピリジン **3-2-2** は 6-アミノピリジン-3-カルボン酸 **3-2-3**

の Curtius 転位によって得ることができると想定した。6-アミノピリジン-3-カルボン酸 **3-2-3** は 6-アミノピリジン-3-エチルエステル **3-2-4** の加水分解によって得ることができると考え、6-アミノピリジン-3-エチルエステル **3-2-4** は 2-イミノピリジン **3-2-5** の脱保護によって合成し、2-イミノピリジン **3-2-5** はアルキニルイミン **3-2-6** と活性メチレン **3-2-7** との共役付加反応から合成できると考えた。

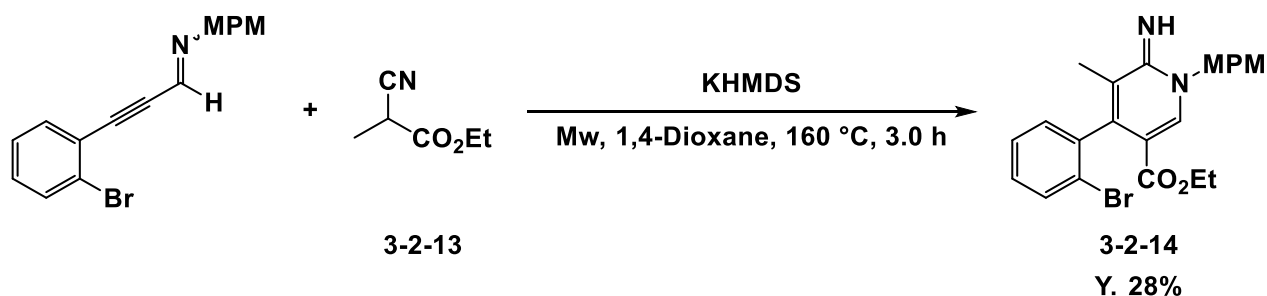
実際の合成経路について以下に述べる。まず出発物質のアルキニルイミンの合成を行った。入手容易な 2-ブロモベンズアルデヒド **3-2-8** に対して四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを作用させることで 1,1-ジブロモアルケン **3-2-9** を収率 85% で合成した。1,1-ジブロモアルケン **3-2-9** に対して *n*-BuLi を作用させリチウム塩とし、DMF を添加する事でプロパルギルアルデド **3-2-10**<sup>33)</sup> を収率 67% で合成した。続くプロパルギルアルデド **3-2-10** とパラメトキシベンジルアミン **3-2-11** との脱水縮合により目的のアルキニルイミン **3-2-12** を収率 94% で合成した (Scheme 3-2-2)。

## Scheme 3-2-2 アルキニルイミンの合成



次に当研究室が既に報告しているアルキニルイミンへの共役付加反応を活用した 2-イミノピリジン合成を行った。先に合成したアルキニルイミン **3-2-12** に対して 2-シアノプロピオン酸エチル **3-2-13** を塩基存在下、1,4-ジオキサンを溶媒に用いて反応を行い、分子内カップリングの手掛かりを有した 2-イミノピリジン **3-2-14** を 28% 収率で合成した。

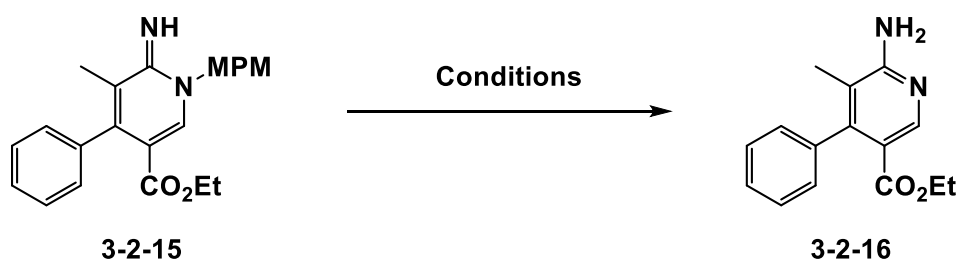
## Scheme 3-2-3 2-イミノピリジン合成



本節の主題である 2-アミノピリジンの合成は、得られた 2-イミノピリジンの MPM 基を脱保護することにより行った。本研究室では既に窒素原子上が MPM で保護された 2-イミノピリジンの脱保護についても報告している (Table 3-2-1)<sup>24)</sup>。

トリフルオロ酢酸 (TFA) を用いて脱保護を行った際には目的の脱保護体 **3-2-16** を低収率ながら得ることができている。この時、出発物質である 2-イミノピリジン **3-2-15** を 76% 収率で回収している (Entry 1)。よって TFA の代わりに CAN を用いて反応を行った結果原料回収は見られず、反応がさらに進行し構造解析不可体を得る結果となっている。そこで CAN の当量を 7.3 当量から 4.0 当量へと減らした際に収率の向上が見られている。Entry 1 の TFA を用いた際に原料回収率が高いので、TFA よりも強い酸であるトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を添加する事により反応が加速され、大幅な収率の向上が見られている。

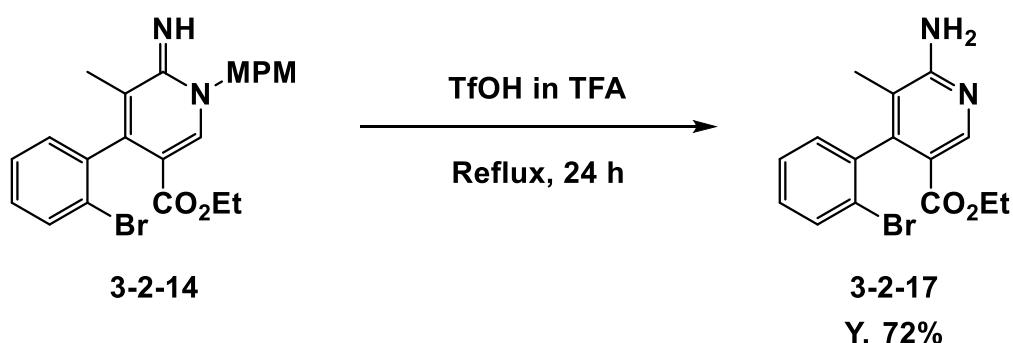
Table 3-2-1 脱 MPM 化反応の条件検討



Entry	Conditions	Solv.	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	TFA	TFA	Reflux	24	20
2	CAN (7.3 eq)	CH <sub>3</sub> CN / H <sub>2</sub> O = 1 / 1	RT	17	30
3	CAN (4.0 eq)	CH <sub>3</sub> CN / H <sub>2</sub> O = 1 / 1	RT	17	57
4	TfOH	TFA	Reflux	24	70

従って脱 MPM 化反応による 2-アミノピリジンへの変換は、TfOH を添加した TFA 中で加熱還流、24 時間反応させる条件にて行った (Scheme 3-2-4)。

Scheme 3-2-4 脱 MPM 化による 2-アミノピリジンへの変換

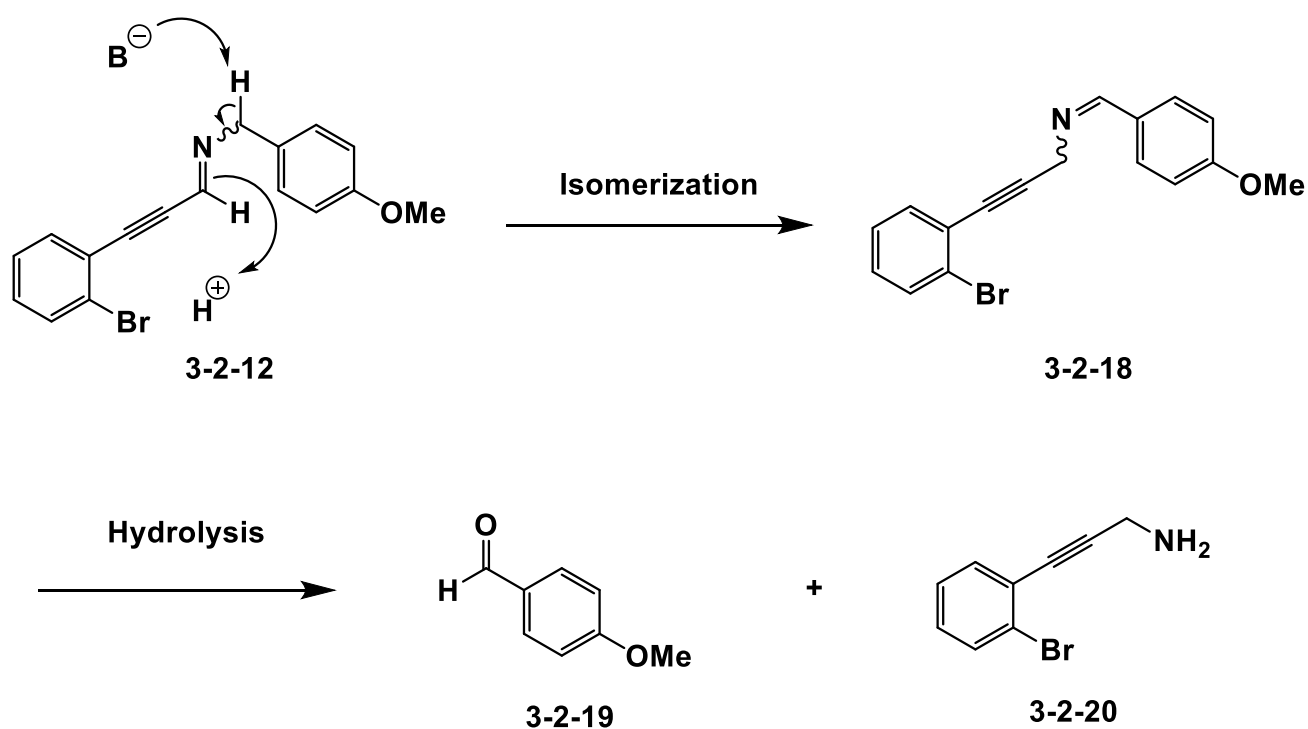


2-イミノピリジン 3-2-14 に対して TfOH を 1.25 当量添加し、TFA 中で 24 時間加熱還流を行った結果、脱 MPM 化反応が進行した 2-アミノピリジン 3-2-17 を収率 72% で得た。



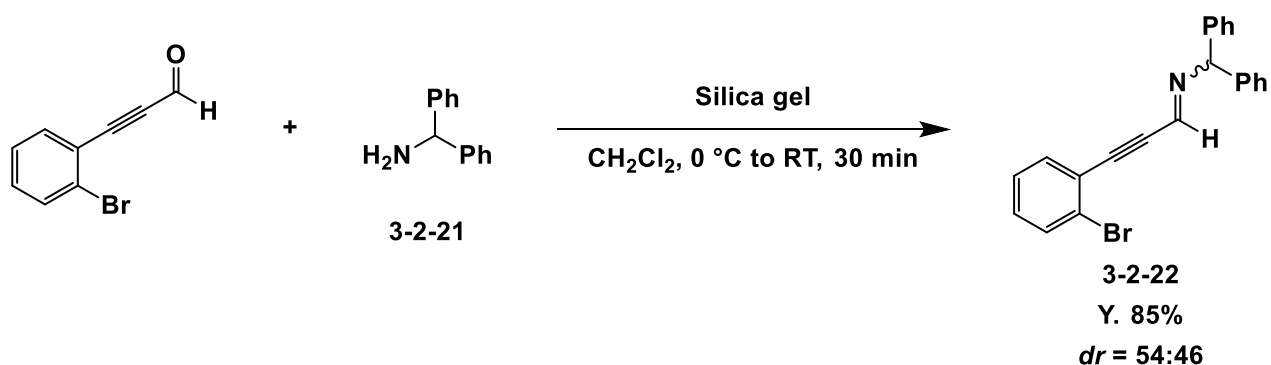
$\beta$ -カルボリン誘導体の鍵中間体である 2-アミノピリジンへの変換は良好な収率で進行した一方で、鍵反応である 2-イミノピリジン合成の収率が低収率であった。この結果としてアルキニルイミン **3-2-12** の保護基である MPM のベンジル位のプロトンが塩基によって異性化を起こしたためであると考えられる (Scheme 3-2-6)。

**Scheme 3-2-6** アルキニルイミンの異性化



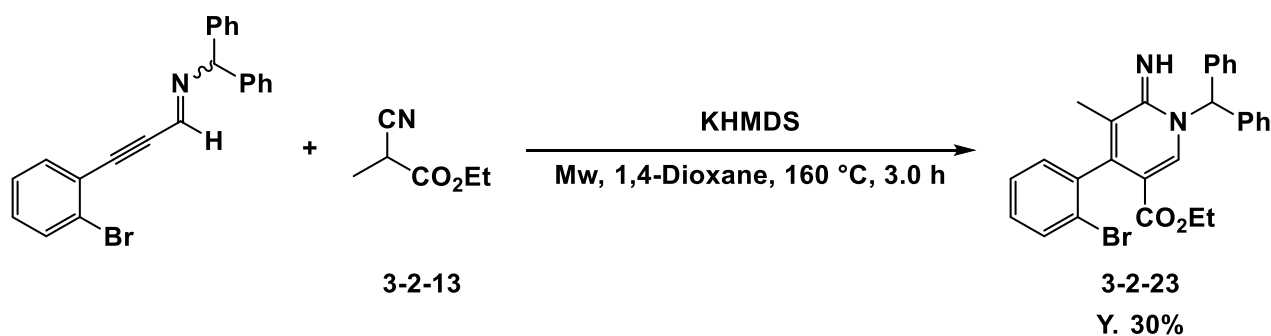
従って保護基のベンジル位を嵩高くすることで異性化を防ぐことができ収率の向上が見られると考えた。そこで、N 上の保護基にジフェニルメチル基 ( $\text{Ph}_2\text{CH}$ ) を有するアルキニルイミン **3-2-22** を合成した (Scheme 3-2-7)。

## Scheme 3-2-7 アルキニルイミン 3-2-21 の合成



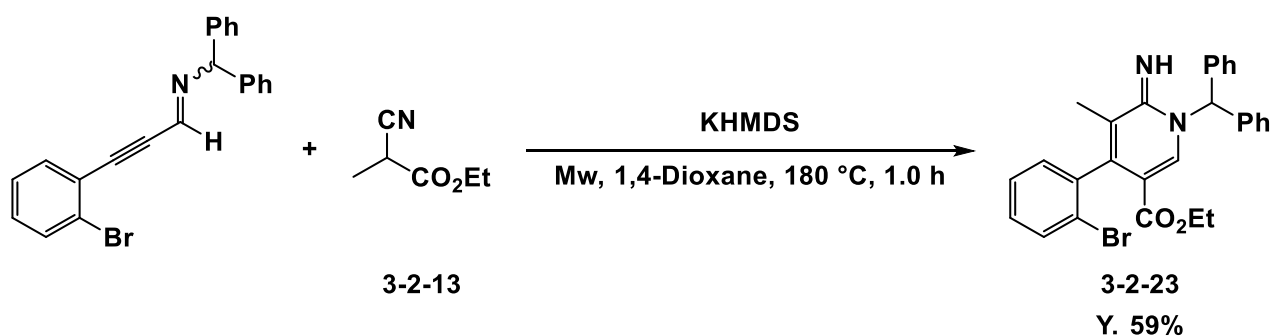
N上の保護基を変更したアルキニルイミン 3-2-22 に対して2-シアノプロピオン酸エチル 3-2-13 を塩基存在下、1,4-ジオキサンを溶媒に用いて反応を行った結果、2-イミノピリジン 3-2-23 を30%収率で得ることができた (Scheme 3-2-8)。

## Scheme 3-2-8 2-イミノピリジン 3-2-23 の合成



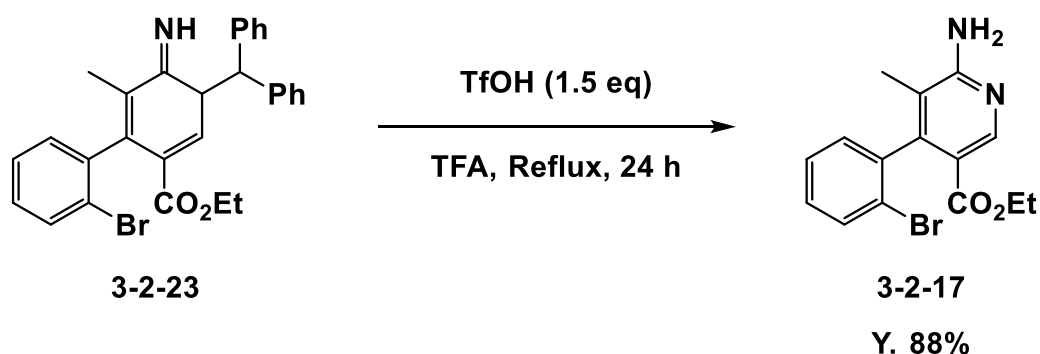
本基質においても Table 2-3-4 と同様に反応温度を上げることにより収率30%から収率59%へと収率の向上が見られた (Scheme 3-2-9)。

## Scheme 3-2-9 2-イミノピリジン 3-2-23 合成温度検討



保護基であるジフェニルメチル基 ( $\text{Ph}_2\text{CH}$ ) の脱保護は先に行った MPM の脱保護と同様な条件で行うことができる。2-イミノピリジン 3-2-22 に対して TfOH を添加した TFA 溶媒中、24 時間加熱還流を行うことにより脱保護が進行した 2-アミノピリジン 3-2-17 を収率 88% で得た (Scheme 3-2-10)。

## Scheme 3-2-10 脱ジフェニルメチルによる 2-アミノピリジン 3-2-17 の合成



これまで述べたように本節では  $\beta$ -カルボリン誘導体の合成を指向した 2-アミノピリジンの合成を行った。出発物質であるオルトブロモフェニル基を有するアルキニルイミン 3-2-22 は入手容易な 2-ブロモベンズアルデヒド 3-2-8 から良好な収率で合成することができた。また、アルキニルイミン 3-2-22 との共役付加反応を活用した 2-イミノピリジ

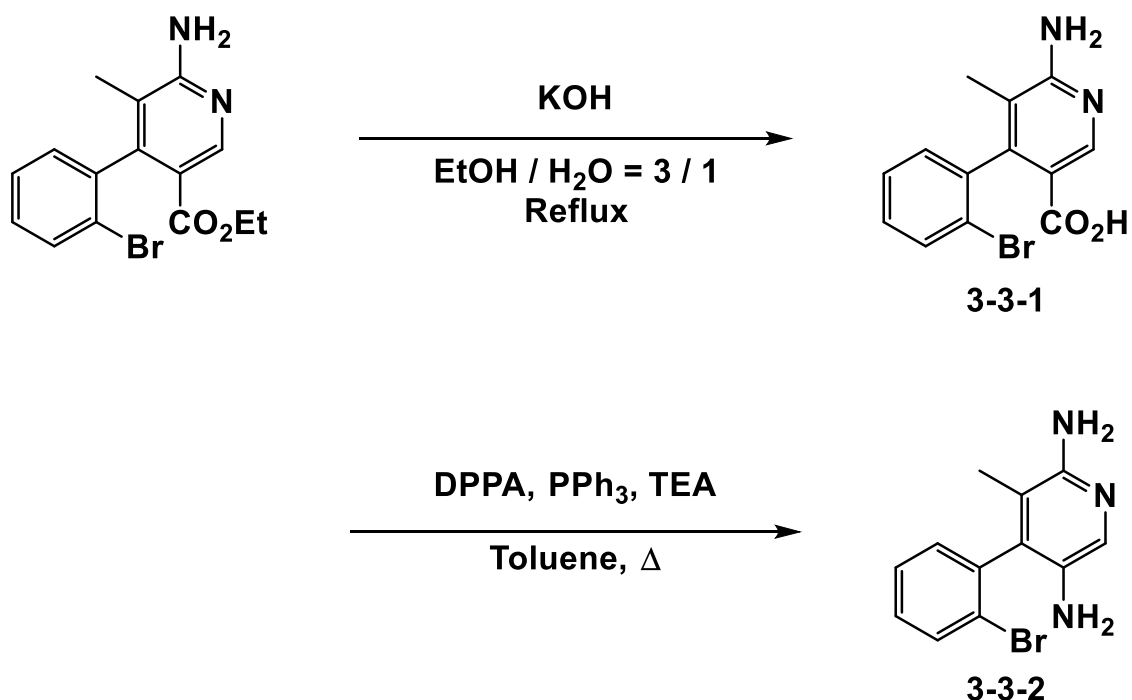
ン **3-2-23** の合成はオルトブロモフェニル基の立体的な嵩高さや、電子的影響から反応性が低下したために低収率となった。しかし、Mw 照射条件下において反応温度をより高温にすることで収率の改善が見られた。本鍵反応である 2-イミノピリジン合成も反応条件をさらに調査することにより収率の向上が期待される。また、本節の主題である 2-アミノピリジン **3-2-17** の合成は 2-イミノピリジン **3-2-14** または **3-2-23** の脱保護により良好な収率で合成することができた。次節において合成した 2-アミノピリジンに対して官能基変換を行うことにより b-カルボリン誘導体の合成を述べる。

### 第三節 $\beta$ -カルボリン誘導体の合成研究

第三章第二節では $\beta$ -カルボリン誘導体合成を指向した2-アミノピリジンを合成した。本節では合成した2-アミノピリジンに対して以下の官能基変換をすることにより $\beta$ -カルボリン誘導体合成が達成されることを期待する。

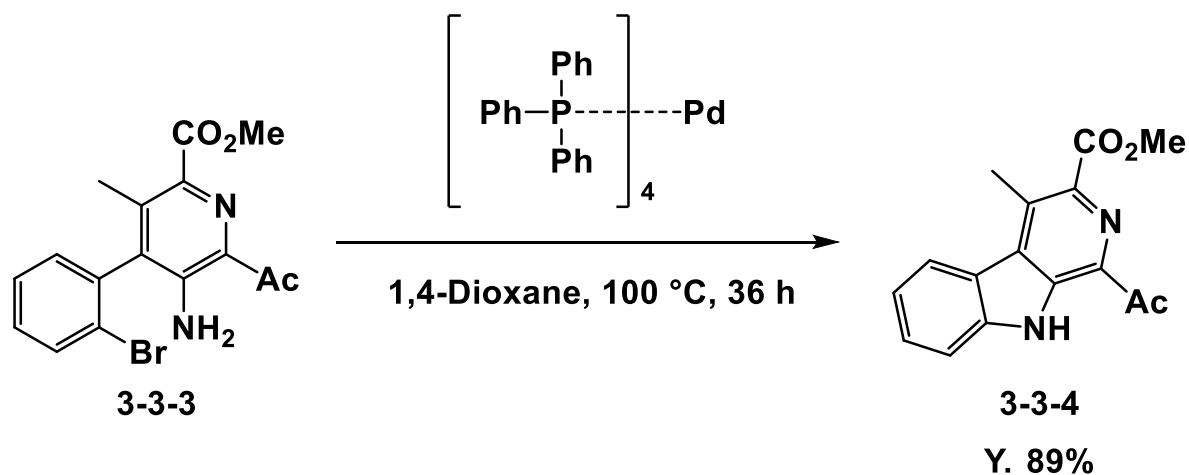
初めに2-アミノピリジン **3-2-17** に置換しているエトキシカルボニル基を塩基性条件下で加水分解を行い、2-アミノピリジン-5-カルボン酸 **3-3-1** を得ることができると考える。次にカルボン酸に対して Crutius 転位を行うことで 2,5-ジアミノピリジン **3-3-2** を合成できると考える (Scheme 3-3-1)。

**Scheme 3-3-1** 官能基変換によるジアミノピリジンの合成



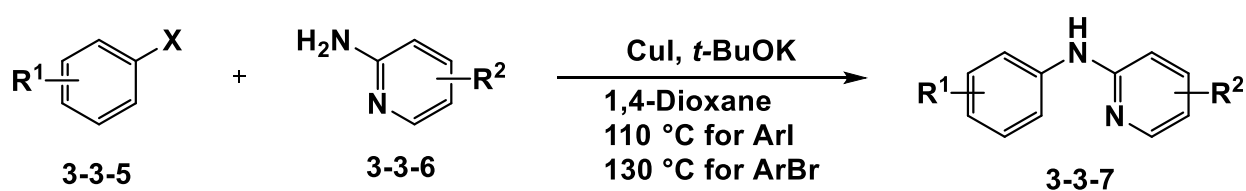
1985年に Boger らはパラジウムを用いた分子内カップリング反応により $\beta$ -カルボリン誘導体の合成を報告している<sup>34)</sup>。パラジウム触媒存

在下、1,4-ジオキサン溶媒中 5-アミノピリジン **3-3-3** を 100 °C で 36 時間反応させることにより  $\beta$ -カルボリン誘導体 **3-3-4** を収率 89% で合成している。



2014 年に Ning らはアリールブロミド **3-3-5** と 2-アミノピリジン **3-3-6** の銅触媒を用いたリガンドフリーな分子間カップリング反応を報告している (Table 3-3-1)<sup>35)</sup>。

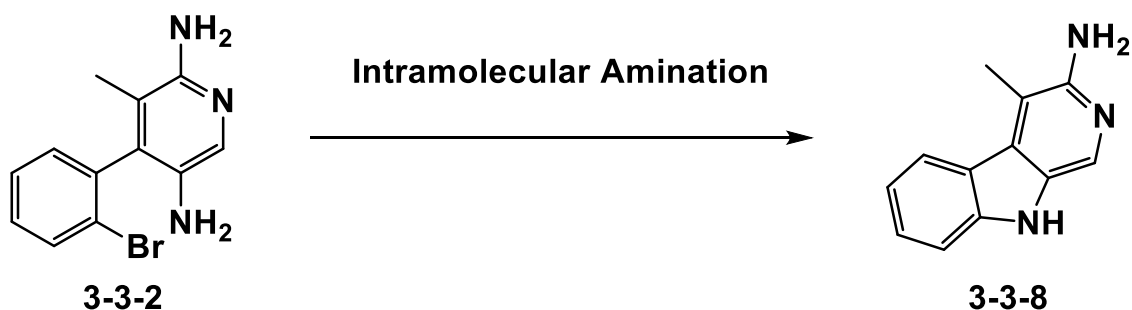
**Table 3-3-1** 分子間アミノカップリング反応



Entry	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	Yield(%)
1	4-MeO	I	H	85
2	4-Cl	I	H	93
3	H	Br	4-MeO	85
4	H	Br	5-Cl	85
5	2,6-MeO	I	H	97

最後のステップとしてアリアルブロミドとアミノ基との分子内カップリングによるβ-カルボリン骨格の合成を行う。

**Scheme 3-3-2** 分子内アミノカップリングによるβ-カルボリン誘導体合成



以上述べてきたように、本研究ではアルキニルイミンへの共役付加反応を活用した2-イミノピリジン合成を鍵反応に用い、生理活性化合物として有用であるβ-カルボリン誘導体の合成について検討を行った。従来の合成方法ではβ-カルボリンの4位に置換基を導入した報告例はわずかであり、未だ十分に研究が発展していなかったと言える。さらに、3位にアミノ基由来の置換基を有するβ-カルボリン誘導体はその生理活性が向上する報告もあり、直接的なアミノ基の導入は重要な課題である。今回行ったβ-カルボリン誘導体の合成方法を確立することで更なる誘導体合成に関して有用であると言える。従って今後更なる基質適用範囲の拡大並びに反応条件の改善を行うことで生理活性化合物の合成に貢献することが期待される。

## 実験の部

NMR スペクトルは日本電子製  $\alpha$ -500、ECX-400P、を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは JASCO の FT/IR-460 Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700D を使用した。1,4-ジオキサン(1,4-Dioxane)は水素化カルシウム存在下蒸留し、金属ナトリウムを乾燥剤として用いたものを、さらに使用直前に水素化カルシウム存在下蒸留したものをを用いた。ジグリム(Dyglyme)は使用直前に水素化カルシウム存在下蒸留したものをを用いた。N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)は五酸化二リンで前乾燥した後に、水素化カルシウム存在下減圧蒸留したものをを使用した。

テトラヒドロフラン(THF)とジエチルエーテル( $\text{Et}_2\text{O}$ )はナトリウムで前乾燥した後に、使用の直前にナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留したものの、またはニッコー・ハンセン社製の溶媒精製装置を通したものをを使用した。ジクロロメタン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )は五塩化リンで前乾燥した後、水素化カルシウム存在下蒸留し、MS 4 Å を乾燥剤として保存したものをを用いた。メタノール(MeOH)はマグネシウム、ヨウ素存在下蒸留し、MS3 Å を乾燥剤に用いて保存したものをを使用した。ジメチルホルムアミド(DMSO)は、水素化カルシウム存在下で蒸留し、MS4 Å を乾燥剤に用いて保存したものをを使用した。エタノール(EtOH)は、ナトリウムで前乾燥した後に、蒸留したものをを使用した。トルエン(Toluene)は水素化カルシウムで前乾燥したもののの上澄み液を取り出して蒸留し、MS4 Å を乾燥剤として保存したものをを使用した。また、TLC の展開溶媒として用いたジクロロメタンは 25%のアンモニア水 100mL とジクロロメタン 400mL で分液した後、分離したものをを用いたものもある。



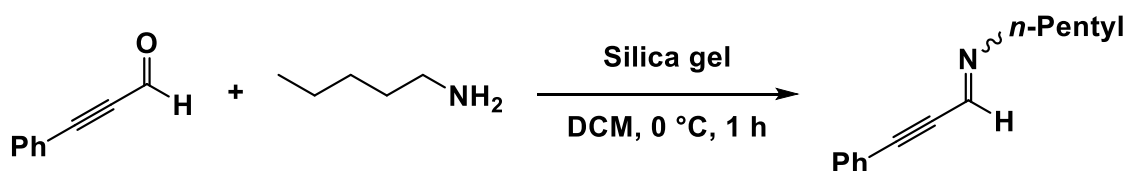
その他の試薬は、市販品を蒸留するかもしくはそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学(株)シリカゲル 60N(球状、中性)を使用した。薄層クロマトグラフィーを用いた精製では、Merck Kiesel Gel GF254 を担持したものまたはワコーゲル B-5F を担持したものをを使用した。

反応は特別な場合を除き、全てアルゴン雰囲気下で行い、反応容器はセプタムで栓をした。また実験で用いた器具およびシリンジは全て高減圧ポンプによって前乾燥したものをを使用した。

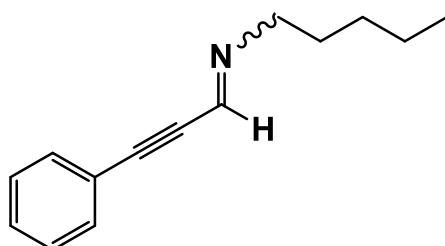
実験番号は実験タイトルの後ろに添付した。

## 原料合成

アルキニルイミン 2-3-3、2-3-7 及び 2-3-8 の合成

(MF-63)

30 mL 二口ナスフラスコにシリカゲル(0.22 g)を秤量し、アルゴン置換した。バイアルに *n*-ペンチルアミン(209.2 mg, 2.4 mmol)を量りとりジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。氷浴で 0 °C に冷却し、バイアルに 3-フェニルプロピオールアルデヒド(260.1 mg, 2.0 mmol)を量りとりジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下した。更にジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。その後室温まで昇温させて1時間攪拌を行い、ゲルロートによってシリカゲルを除去し、エバポレーターで濃縮することで目的物 **2-3-3** を得た。

*N*-Pentyl-3-phenylprop-2-yn-1-imine収率 : 77% (収量 308.3 mg) *dr* = 40:60

形状 : 茶色油状

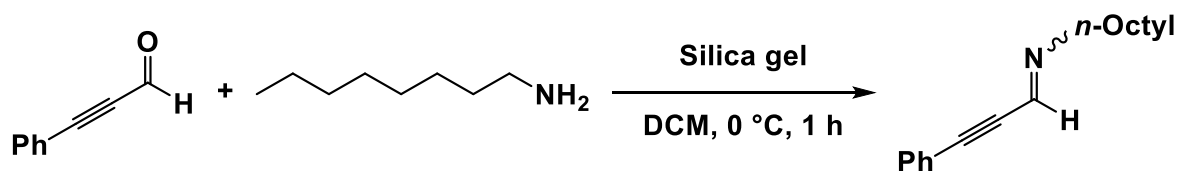
Rf 値 : 0.6 (ヘキサン : 酢酸エチル : TEA = 10 : 1 : 1、一回展開 )

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72-7.73 (m, 1H), 7.31-7.55 (m, 5H), 3.74 (dt,  $J = 2.1, 6.9$  Hz, 0.8H), 3.56 (dt,  $J = 1.3, 6.9$  Hz, 1.2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.31-1.41 (m, 4H), 0.89-0.94 (m, 3H).

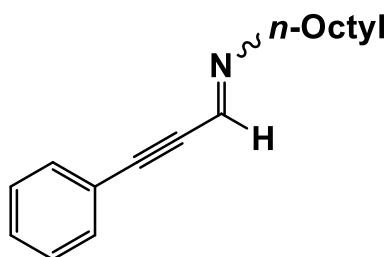
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 144.7, 142.6, 132.2, 132.1, 129.6, 129.4, 128.5, 128.4, 121.6, 121.4, 97.1, 90.5, 86.6, 82.0, 62.4, 56.3, 30.2, 30.1, 29.6, 29.4, 22.5, 22.4, 14.0, 14.0.

IR (neat): 2929, 2857, 2207, 1611, 1487, 1422, 1337, 1030, 756, 690, 511, 506, 501.

**(MF-69)**



30 mL 二口ナスフラスコにシリカゲル(0.22 g)を秤量し、アルゴン置換した。バイアルに *n*-オクチルアミン(310.5 mg, 2.4 mmol)を量りとりジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。氷浴で 0 °C に冷却し、バイアルに 3-フェニルプロピオールアルデヒド(260.3 mg, 2.0 mmol)を量りとりジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下した。更にジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。その後室温まで昇温させて1時間攪拌を行い、ゲルロートによってシリカゲルを除去し、エバポレーターで濃縮した。その後原点カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル : TEA = 10 : 1 : 1)で精製を行い、目的物 **2-3-7** を得た。

*N*-Octyl-3-phenylprop-2-yn-1-imine

収率 : 71% (収量 341.0 mg)  $dr = 40:60$

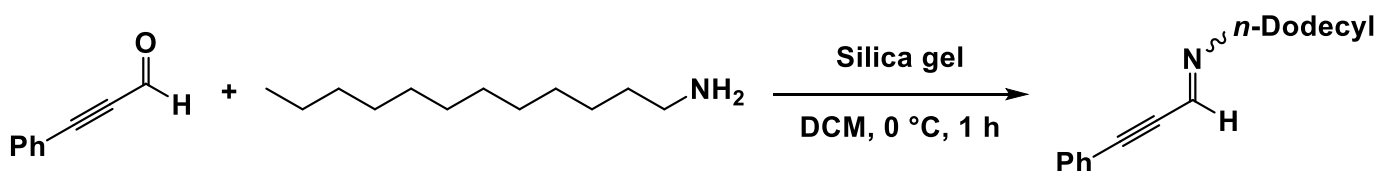
形状 : 茶色油状

Rf 値 : 0.6 (ヘキサン : 酢酸エチル : TEA = 10 : 1 : 1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.73-7.72 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 3H), 3.74 (dt,  $J = 2.2, 7.3$  Hz, 0.8H), 3.56 (dt,  $J = 1.2, 6.9$  Hz, 1.2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.39-1.24 (m, 10H), 0.90-0.85 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 144.6, 142.6, 132.2, 132.0, 129.6, 129.4, 128.5, 128.4, 121.6, 121.4, 97.1, 90.6, 86.7, 82.0, 62.5, 56.3, 31.84, 31.81, 30.5, 30.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 27.4, 27.3, 22.6, 22.6, 14.1, 14.1.

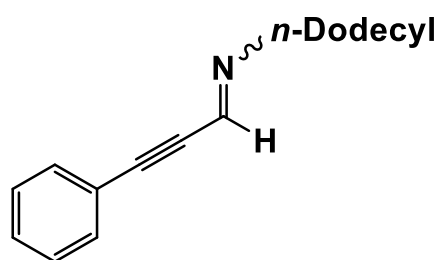
IR(neat): 2929, 2854, 2207, 1612, 1448, 1462, 1030, 756, 689, 509, 503.

(MF-70)

30 mL ニロナスフラスコにシリカゲル(0.22 g)を秤量し、アルゴン置換した。バイアルに *n*-ドデシルアミン(444.7 mg, 2.4 mmol)を量りとりジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。氷浴で 0 °C に冷却し、バイアルに 3-フェニルプロピオールアルデ

ヒド (260.3 mg, 2.0 mmol) を量りとりジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下した。更にジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。その後室温まで昇温させて 1 時間攪拌を行い、ゲルロートによってシリカゲルを除去し、エバポレーターで濃縮した。その後原点カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : TEA = 10 : 1 : 1) で精製を行い、目的物 **2-3-8** を得た。

*N*-Dodecyl-3-phenylprop-2-yn-1-imine



収率 : 69% (収量 409.4 mg)  $dr = 40:60$

形状 : 茶色油状

Rf 値 : 0.6 (ヘキサン : 酢酸エチル : TEA = 10 : 1 : 1、一回展開)

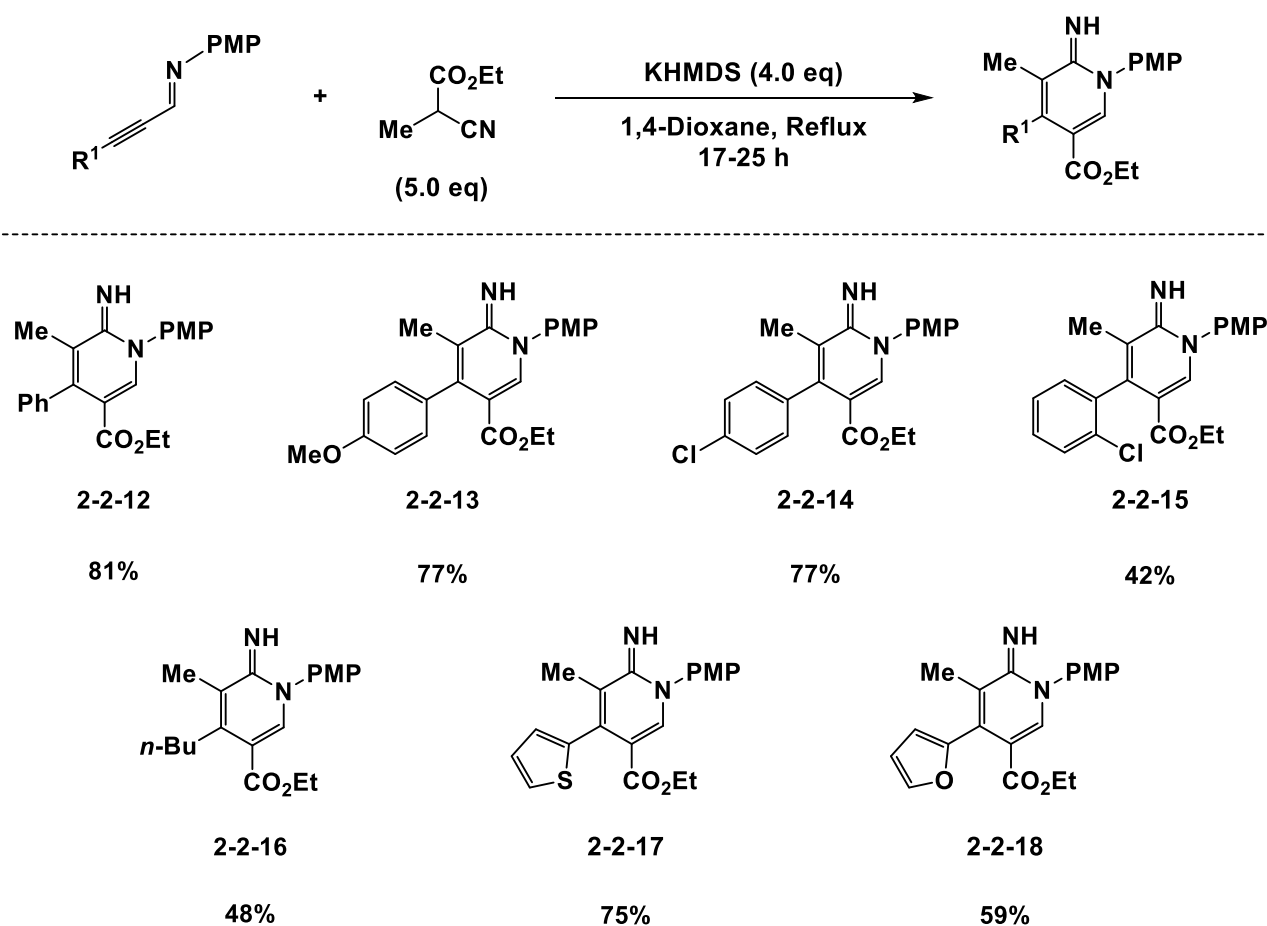
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.72-7.73 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 3.74 (dt,  $J = 2.0, 7.1$  Hz, 0.8H), 3.56 (dt,  $J = 1.4, 6.9$  Hz, 1.2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 18H), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 144.6, 142.6, 132.2, 132.0, 129.6, 129.4, 128.5, 128.4, 121.6, 121.4, 97.0, 90.5, 86.6, 82.0, 62.5, 56.3, 31.9, 31.9, 30.5, 30.3, 29.6, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 27.4, 27.2, 22.7, 22.7, 14.1, 14.1.

## 第二章 2-イミノピリジン合成を活用した 2-アミノピリジ ニウム塩の合成研究

### 第二節 アルキニルイミンを用いた 2-イミノピリジンの合成研究

#### Scheme 2-2-2 アルキニルイミンの基質検討



*N*,3-bis(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-imine を用いた 2-イミノピリジン

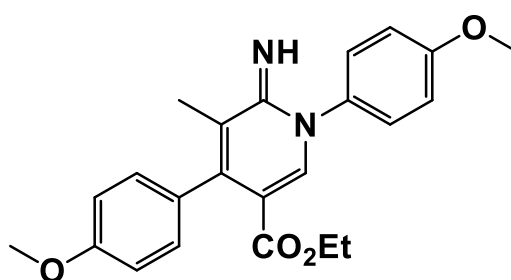
#### 2-2-13 の合成

##### (MF-230)

30 mL ニロナスフラスコに 2-シアノプロピオン酸エチル (127.5 mg, 1.0 mmol) を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン (2.0 mL) を加

え、KHMDs(0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol)を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン (53.3 mg, 0.20 mmol)を 1,4-ジオキサン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン(0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。オイルバスを用いて加熱還流し、17 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(AcOEt、一回展開)を行い、その後(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)により精製した。その後薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=15：1、一回展開)によって再精製を行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-6-imino-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率：77% (収量 60.2 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.1 (ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.2, 159.8, 159.1, 158.6, 143.0, 141.2, 133.7, 131.6, 128.9, 128.3, 126.1, 115.3, 113.3, 108.4, 60.1, 55.5, 55.1,

15.7, 13.8.

IR (neat): 2936, 2837, 1716, 1631, 1564, 1511, 1462, 1371, 1290, 1241, 1175, 1129, 1031, 960, 827, 753, 660, 543, 502.

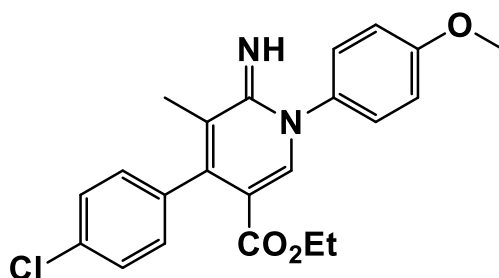
3-(4-chlorophenyl)-N-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-imine を用いた 2-イミノピリジン 2-2-14 の合成

**(MF-229)**

30 mL ニロナスフラスコに 2-シアノプロピオン酸エチル(127.5 mg, 1.0 mmol)を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン(2.0 mL)を加え、KHMDs(0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol)を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン(54.2 mg, 0.20 mmol)を 1,4-ジオキサン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン(0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。オイルバスを用いて加熱還流し、17 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(AcOEt、一回展開)を行い、その後(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)により生成した。その後薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=15：1、一回展開)によって再精製を行い、目的の生成物を得た。



Ethyl-4-(4-chlorophenyl)-6-imino-1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率：77% (収量 61.3 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.1 (ジクロロメタン：メタノール = 9：1、一回展開)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.9, 159.9, 158.8, 142.0, 141.7, 137.9, 133.5, 132.9, 129.2, 128.3, 128.1, 126.1, 115.3, 107.5, 60.2, 55.5, 15.6, 13.7.

IR (neat): 2929, 1720, 1640, 1566, 1509, 1415, 1364, 1294, 1251, 1136, 1033, 965, 823, 795, 748, 658, 565, 534, 509.

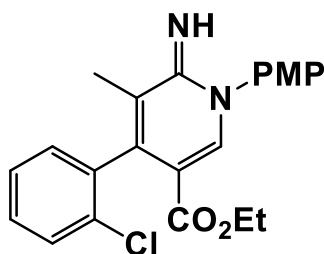
3-(2-chlorophenyl)-N-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-imine を用いた 2-イミノピリジン 2-2-15 の合成

**(MF-220)**

30 mL ニロナスフラスコに 2-シアノプロピオン酸エチル (127.5 mg, 1.0 mmol) を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン (2.0 mL) を加え、KHMDS (0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン (54.0 mg, 0.20 mmol) を 1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。オイルバスを用いて加熱還流し、18 時間

攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(AcOEt、一回展開)を行い、その後(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)により生成した。その後薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって再精製を行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-4-(2-chlorophenyl)-6-imino-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率：42% (収量 33.2 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.1 (ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)

$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.97 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.15-7.06 (m, 3H), 3.99-3.88 [m 5H, including a singlet of  $\text{CH}_3$  at  $\delta$  3.88 (s, 3H)].

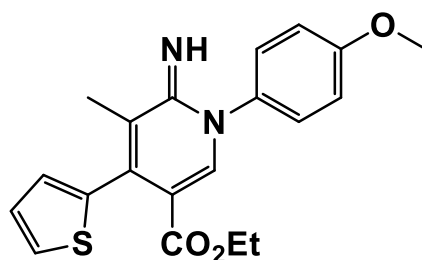
IR (neat): 2918, 2850, 1647, 1622, 1557, 1511, 1459, 1391, 1308, 1254, 1182, 1111, 1030, 838, 753, 661, 515, 509.

*N*-(4-methoxyphenyl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-imine を用いた 2-イ  
ミノピリジン **2-2-17** の合成

**(MF-234)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル (127.1 mg, 1.0 mmol) を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン (1.4 mL) を加え、KHMDs (0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン (48.4 mg, 0.20 mmol) を 1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて 160 °C に加熱し、30 分間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL × 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (AcOEt、一回展開) を行い、その後 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) により生成した。その後薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) によって再精製行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-6-imino-1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihy  
dropyridine-3-carboxylate



収率 : 85% (収量 62.4 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.6 (ジクロロメタン：メタノール = 9：1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88(s, 1H), 7.42-7.41(m, 2H), 7.10-7.06(m, 3H), 6.89-6.88(m, 1H), 5.47(br, 2H), 4.00(q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.03(t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.6, 160.2, 158.1, 140.9, 138.9, 137.5, 132.8, 128.7, 128.2, 126.7, 126.5, 125.6, 115.5, 110.1, 60.5, 55.6, 16.0, 13.7.

IR (neat): 2988, 1728, 1651, 1552, 1552, 1447, 1371, 1303, 1231, 1121, 1035, 1011, 751, 681, 566, 516, 510.

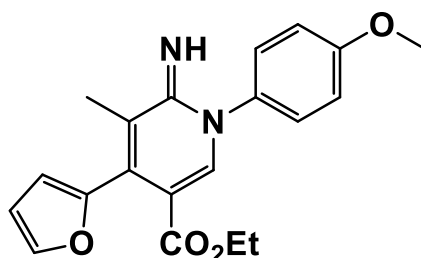
### 3-(furan-2-yl)-N-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-imine を用いた 2-イミノ ピリジン合成

#### **(MF-231)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル (127.2 mg, 1.0 mmol) を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン (1.4 mL) を加え、KHMDs (0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン (45.2 mg, 0.20 mmol) を 1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて 160 °C に加熱し、30 分間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL  $\times$  3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (AcOEt、一回展開) を行い、その後(ジ

クロロメタン：メタノール＝9：1、一回展開)により生成した。その後薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール＝9：1、一回展開)によって再精製を行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-4-(furan-2-yl)-6-imino-1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率：70% (収量 49.0 mg)

形状：褐色油状

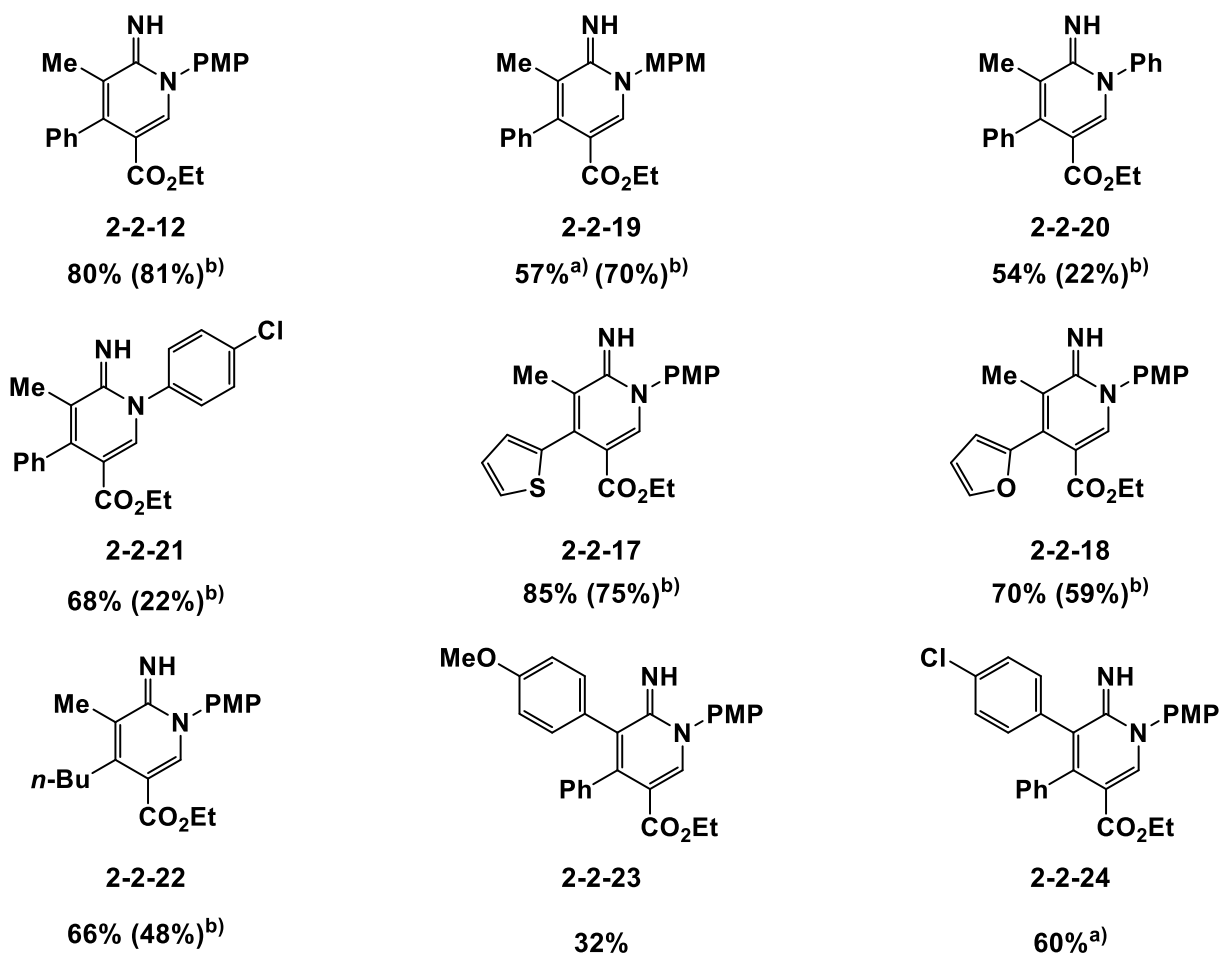
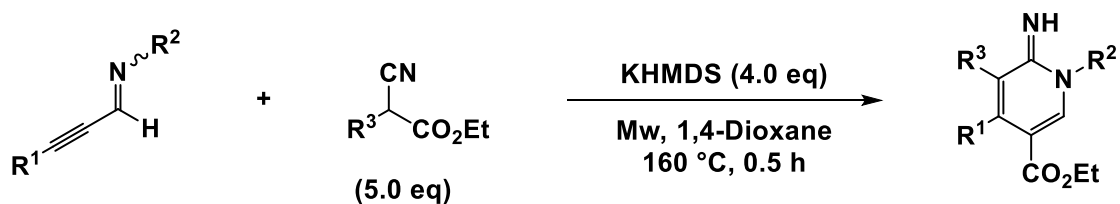
Rf 値：0.4 (ジクロロメタン：メタノール＝15：1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82(s, 1H), 7.52(d,  $J = 1.83$  Hz, 2H), 7.30-7.27(m, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 6.53-6.52(m, 1H), 6.37(d,  $J = 3.1$  Hz), 4.07(q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.11(t,  $J = 7.1$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.9, 160.0, 158.5, 149.1, 141.9, 141.1, 133.1, 132.7, 128.7, 128.3, 115.4, 110.7, 110.0, 108.4, 60.5, 55.5, 15.8, 14.0.

IR (neat): 2935, 1716, 1634, 1564, 1510, 1464, 1369, 1289, 1233, 1154, 1027, 917, 851, 752, 530, 522, 508.

## Scheme 2-2-3 Mw 照射条件下における基質適用範囲の検討



a) The reaction was performed for 1 h.

b) Yields of the products under batch conditions are in parentheses.

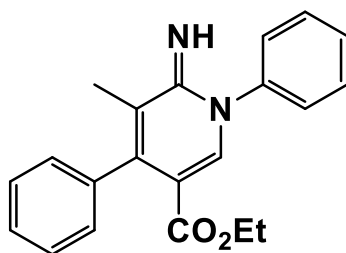
*N*,3-diphenylprop-2-yn-1-imine を用いた 2-イミノピリジン **2-2-20** の合成

**(MF-124)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル (126.8 mg, 1.0 mmol) を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン (1.5

mL)を加え、KHMDs(0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol)を滴下し、室温で10分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン (41.3 mg, 0.20 mmol)を1,4-ジオキサン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン(0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて160 °Cに加熱し、30分間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(AcOEt、一回展開)を行い、その後(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)により精製した。その後薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって再精製を行い、目的の生成物を得た。

Ethyl 6-imino-5-methyl-1,4-diphenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率：54% (収量 35.7 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.01 (ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.91(s, 1H), 7.61-7.49(m, 3H), 7.44-7.34(m, 5H), 7.17-7.14(m, 2H), 3.92(q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.86(s, 3H), 0.92(t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 165.0, 158.7, 144.1, 140.9, 140.9, 139.2,

130.3, 129.4, 128.0, 127.7, 127.2, 127.2, 125.7, 109.0, 60.3, 15.6, 13.6.

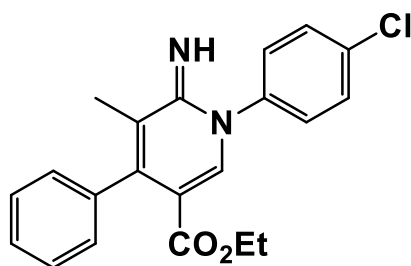
*N*-(4-chlorophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-imine を用いた 2-イミノピリジン 2-2-21 の合成

**(MF-113)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル (127.5 mg, 1.0 mmol) を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン (1.4 mL) を加え、KHMDs (0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン (48.3 mg, 0.20 mmol) を 1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて 160 °C に加熱し、30 分間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL × 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (AcOEt、一回展開) を行い、その後 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) により生成した。その後薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) によって再精製行い、目的の生成物を得た。



Ethyl-1-(4-chlorophenyl)-6-imino-5-methyl-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率：68% (収量 50.0 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.6 (ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.0, 159.3, 143.3, 140.8, 139.9, 139.2, 134.9, 130.2, 128.6, 127.9, 127.7, 127.1, 125.5, 108.6, 60.2, 15.5, 13.6.

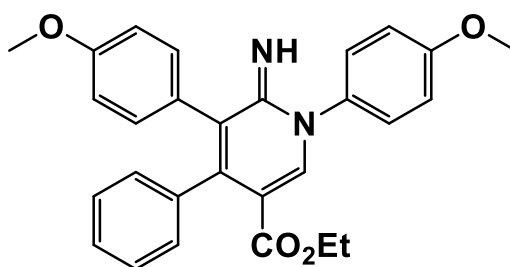
Ethyl-2-cyano-2-(4-methoxyphenyl)acetate を求核剤に用いた 2-イミノ  
ピリジン **2-2-23** の合成

**(MF-139)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに 2-シアノ(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル(219.5 mg, 1.0 mmol)を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキササン(1.4 mL)を加え、KHMDs(0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol)を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン (47.2 mg, 0.20 mmol)を 1,4-ジオキササン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキササン(0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて 160 °C に加熱し、30 分間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥する

ことで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (AcOEt、一回展開) を行い、その後(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)により精製した。その後薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって再精製行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-6-imino-1,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率：32% (収量 29.2 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.5 (ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.99(s, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.15-7.03(m, 5H), 6.97-6.91(m, 4H), 6.72-6.70(m, 2H), 3.94(q,  $J = 7.1$  Hz), 3.86(s, 3H), 3.71(s, 3H), 0.91(t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.1, 160.6, 159.6, 158.7, 144.5, 143.4, 138.5, 134.7, 131.6, 130.4, 128.3, 128.1, 127.2, 127.0, 126.6, 115.0, 113.9, 108.7, 60.3, 55.5, 55.0, 13.7.

IR (neat): 2933, 1715, 1624, 1563, 1510, 1462, 1268, 1308, 1248, 1175, 1139, 1076, 1025, 919, 834, 701, 507, 502, 76.

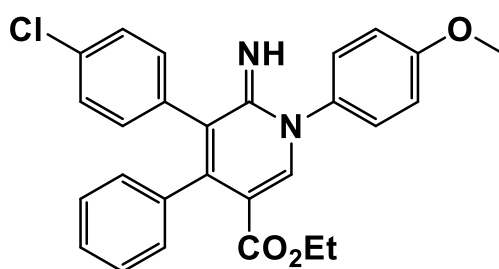
HRMS (EI): Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4(\text{M})^+$  454.1893 found 454.1897.

ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-cyanoacetate を求核剤に用いた 2-イミノピ  
リジン **2-2-24** の合成

**(MF-233)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル (223.6 mg, 1.0 mmol) を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン (1.4 mL) を加え、KHMDs (0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン (47.2 mg, 0.20 mmol) を 1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて 160 °C に加熱し、1 時間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL × 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (AcOEt、一回展開) を行い、その後 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) により生成した。その後薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) によって再精製行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-5-(4-chlorophenyl)-6-imino-1-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率 : 60% (収量 55.1 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.5 (ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.02(s, 1H), 7.40-7.37(m, 2H), 7.17-7.12(m, 5H), 7.05-7.03(m, 2H), 6.97-6.93(m, 4H), 3.94(q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 0.91(t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

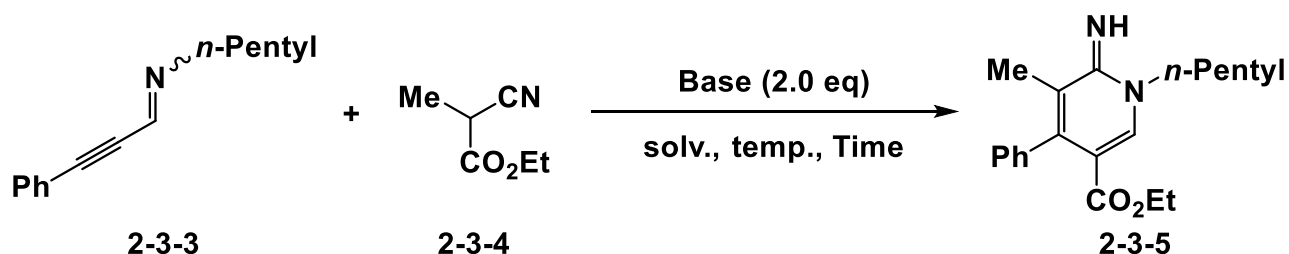
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.9, 159.9, 159.6, 144.4, 143.9, 138.1, 134.4, 133.9, 133.3, 131.9, 129.7, 128.6, 128.2, 128.0, 127.3, 126.8, 115.0, 108.1, 60.2, 55.5, 13.6.

IR (neat): 3326, 3054, 2979, 1715, 1627, 1564, 1510, 1369, 1309, 1227, 1138, 1072, 1019, 920, 830, 700, 533, 510, 505.

HRMS (EI): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3(\text{M})^+$  458.1397 found 458.1390.

### 第三節 2-アミノピリジニウム塩の合成研究

**Table 2-3-1** *n*-ペンチル基を有する 2-イミノピリジン合成の塩基及び溶媒検討



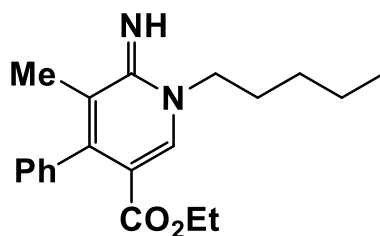
#### Entry 1 (MF-13)

100 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換しジグリム (2.0 mL)を加えた。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.0 mg, 1.0 mmol)を量りとりジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。KHMDs (0.50 M in toluene solution) (1.3 mL, 0.65 mmol)を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルにアルキニルイミン **2-3-3** (39.9 mg, 0.20 mmol)を量りとりジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。シリコンバスを用いて 160 °C に加熱し、3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、一回展開)によって行ったが、目的の生成物 **2-3-5**を得ることはできなかった。

**Entry 2 (MF-25)**

30 mL ニロナスフラスコに CsF (61.1 mg, 0.40 mmol)をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.1 mg, 1.0 mmol)を量りとりジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。室温で10分間攪拌した後、バイアルに量りとったアルキニルイミン **2-3-3** (39.9 mg, 0.20 mmol)をジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。シリコンバスを用いて160 °Cに加熱し、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって行い、目的の生成物 **2-3-5** を得た。

Ethyl 6-imino-5-methyl-1-pentyl-4-phenyl-1,6-dihydropyridine  
-3-carboxylate



収率：8% (収量 5.4 mg)

形状：無色透明油状

Rf 値：0.07 (ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H),

7.08-7.06 (m, 2H), 4.04 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.92 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.39-1.42 (m, 4H), 0.95-0.90 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.4, 159.4, 142.9, 141.8, 139.7, 127.8, 127.7, 126.9, 123.3, 107.0, 60.0, 52.1, 28.8, 27.7, 22.4, 15.2, 13.9, 13.6.

IR (neat): 3350, 2959, 2930, 2861, 1694, 1625, 1568, 1446, 1370, 1294, 1198, 1102, 1031, 955, 843, 776, 700, 517, 510.

HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2(\text{M})^+$  326.1994 found 326.1998.

### **Entry 3 (MF-26)**

30 mL 二口ナスフラスコに CsF (61.6 mg, 0.41 mmol) をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.2 mg, 1.0 mmol) を量りとり DMF (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に DMF (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。室温で 10 分間攪拌した後、バイアルに量りとったアルキニルイミン **2-3-3** (39.9 mg, 0.20 mmol) を DMF (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に DMF (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。オイルバスを用いて 130 °C に加熱し、3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL  $\times$  3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) によって行い、目的の生成物 **2-3-5** を得た。

収率 : 5% (収量 3.1 mg)

形状、 $R_f$  値、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、IR (neat)、HRMS (EI) は MF-25 と同じ。

**Entry 4 (MF-52)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに CsF (29.9 mg, 0.20 mmol) をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.0 mg, 1.0 mmol) を量りとり THF (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に THF (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。室温で 10 分間攪拌した後、バイアルに量り取ったアルキニルイミン **2-3-3** (39.9 mg, 0.20 mmol) を THF (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に THF (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて 160 °C に加熱し、3 時間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL × 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) によって行い、目的の生成物 **2-3-5** を得た。

収率 : 3% (収量 1.6 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR (neat)、HRMS (EI) は MF-25 と同じ。

**Entry 5 (MF-30)**

30 mL ニロナスフラスコに CsF (31.3 mg, 0.21 mmol) をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.1 mg, 1.0 mmol) を量りとりジグリム (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。室温で 10 分間攪拌した後、バイアルに量り取ったアルキニルイミン **2-3-3** (40.0 mg, 0.20 mmol) をジグリム (1.0 mL) に溶

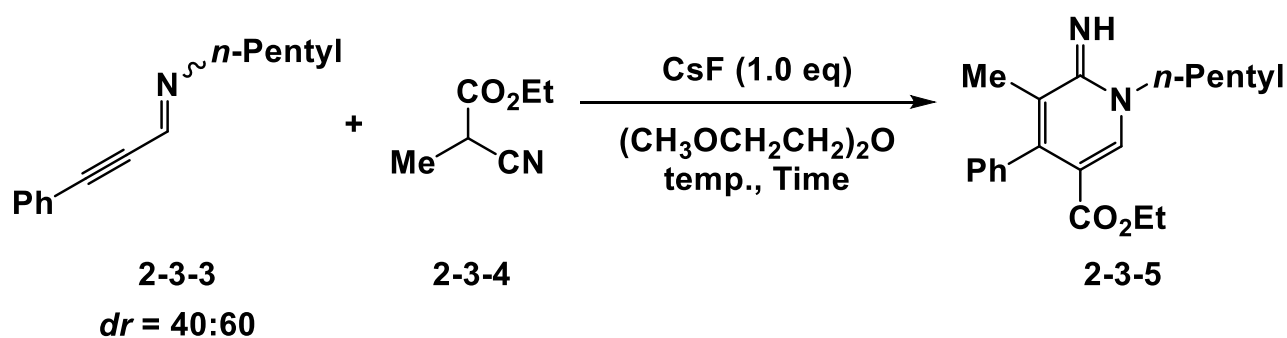


解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。シリコンバスを用いて160 °Cに加熱し、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって行い、目的の生成物 **2-3-5** を得た。

収率：34% (収量 22.4 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は MF-25 と同じ

Table 2-3-2 温度検討



### Entry 1 (MF-29)

30 mL ニロナスフラスコに CsF (62.5 mg, 0.41 mmol)をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.3 mg, 1.0 mmol)を量りとりジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。室温で10分間攪拌した後、バイアルに量りとったアルキニルイミン **2-3-3** (40.0 mg, 0.20 mmol)をジグリム (1.0 mL)に溶

解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。オイルバスを用いて 100 °Cに加熱し、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：トリエチルアミン=9：1、一回展開 ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開 再精製：ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって行い、目的の生成物 **2-3-5**を得た。

収率：6% (収量 3.7 mg)

形状、Rf値、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は MF-25 と同じ

### **Entry 2 (MF-30)**

30 mL ニロナスフラスコに CsF (31.3 mg, 0.21 mmol)をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.1 mg, 1.0 mmol)を量りとりジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。室温で10分間攪拌した後、バイアルに量りとったアルキニルイミン **2-3-3** (40.0 mg, 0.20 mmol)をジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。シリコンバスを用いて 160 °Cに加熱し、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加

熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：トリエチルアミン=100：1、一回展開ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって行い、目的の生成物 **2-3-5** を得た。

収率：34% (収量 22.4 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は MF-25 と同じ

### **Entry 3 (MF-51)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに CsF (30.4mg, 0.20 mmol)をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4**(127.1 mg, 1.0 mmol)を量りとりジグリム(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム(0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。室温で10分間攪拌した後、バイアルに量りとしたアルキニルイミン **2-3-3** (40.0 mg, 0.20 mmol)をジグリム(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム(0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて180℃に加熱し、1時間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって行い、目的の生成物 **2-3-5** を得た。

収率：9% (収量 5.6 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は MF-25 と同じ

**Entry 4 (MF-56)**

5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに CsF (31.5 mg, 0.21 mmol) をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.2 mg, 1.0 mmol) を量りとりジグリム (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。室温で 10 分間攪拌した後、バイアルに量り取ったアルキニルイミン **2-3-3** (40.0 mg, 0.20 mmol) をジグリム (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて 200 °C に加熱し、3 時間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL × 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) によって行い、目的の生成物 **2-3-5** を得た。

収率 : 2% (収量 1.3 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR (neat)、HRMS (EI) は MF-25 と同じ

Table 2-3-3 アルキル直鎖の基質検討

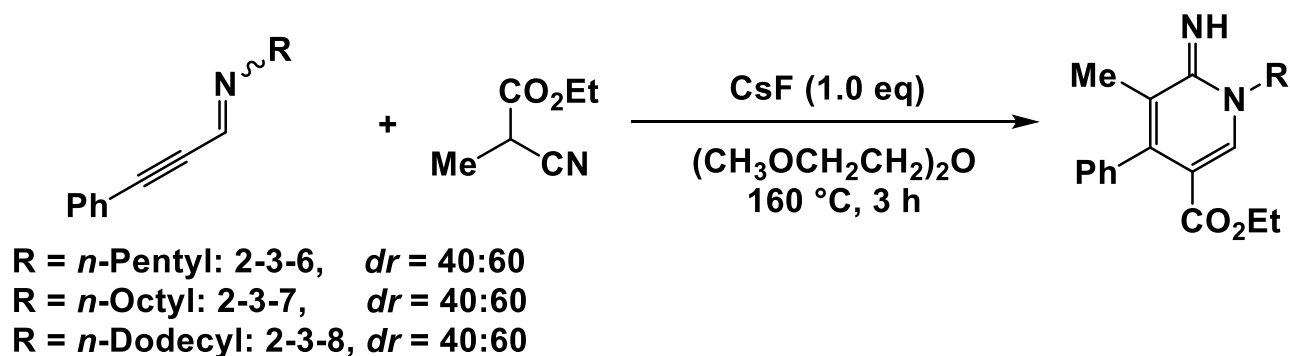
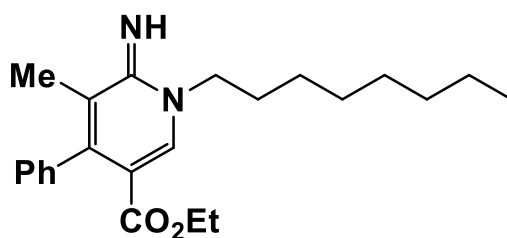
**Entry 1**

Table 2-3-1, Entry 5 と同じ (MF-30)

**Entry 2 (MF-44)**

30 mL 二口ナスフラスコに CsF (31.1 mg, 0.20 mmol) をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.1 mg, 1.0 mmol) を量りとりジグリム (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。室温で 10 分間攪拌した後、バイアルに量りとったアルキニルイミン **2-3-7** (48.6 mg, 0.20 mmol) をジグリム (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。シリコンバスを用いて 160 °C に加熱し、3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL × 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開) によって行い、目的の生成物 **2-3-10** を得た。

Ethyl 6-imino-5-methyl-1-octyl-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率 : 6% (収量 4.5 mg)

形状 : 無色透明油状

Rf 値 : 0.07 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 2H), 4.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.92 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.44-1.26 (m, 10H), 0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.4, 159.4, 143.0, 141.8, 139.7, 127.8, 127.8, 126.9, 123.3, 107.1, 60.0, 52.2, 31.7, 29.3, 29.2, 28.0, 26.7, 22.6, 15.2, 14.0, 13.7.

IR (neat): 3351, 2926, 2855, 1694, 1625, 1569, 1447, 1370, 1294, 1198, 1103, 1033, 950, 772, 699.

**Entry 3 (MF-45)**

30 mL ニロナスフラスコに CsF (14.7 mg, 0.097 mmol) をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4** (127.0 mg, 1.0 mmol) を量りとりジグリム (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。室温で 10 分間攪拌した後、バイアルに量りとったアルキニルイミン **2-3-7** (48.6 mg, 0.20 mmol) をジグリム (1.0 mL) に溶

解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。シリコンバスを用いて160 °Cに加熱し、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)によって行い、目的の生成物 **2-3-10** を得た。

収率：9% (収量 6.4 mg)

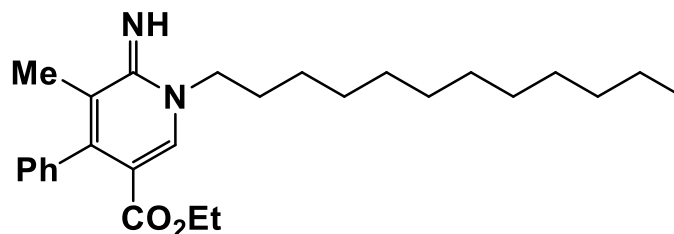
形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は MF-44 と同じ

#### **Entry 4 (MF-47)**

30 mL ニロナスフラスコに CsF (29.8 mg, 0.20 mmol)をアルゴン気流下で秤量した。バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル **2-3-4**(127.0 mg, 1.0 mmol)を量りとりジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。室温で10分間攪拌した後、バイアルに量りとったアルキニルイミン **2-3-8** (59.7 mg, 0.20 mmol)をジグリム (1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更にジグリム (0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。シリコンバスを用いて160 °Cに加熱し、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL×3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=9：1、一回展開)

によって行い、目的の生成物 **2-3-11** を得た。

Ethyl 1-dodecyl-6-imino-5-methyl-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率 : 8% (収量 7.1 mg)

形状 : 無色透明油状

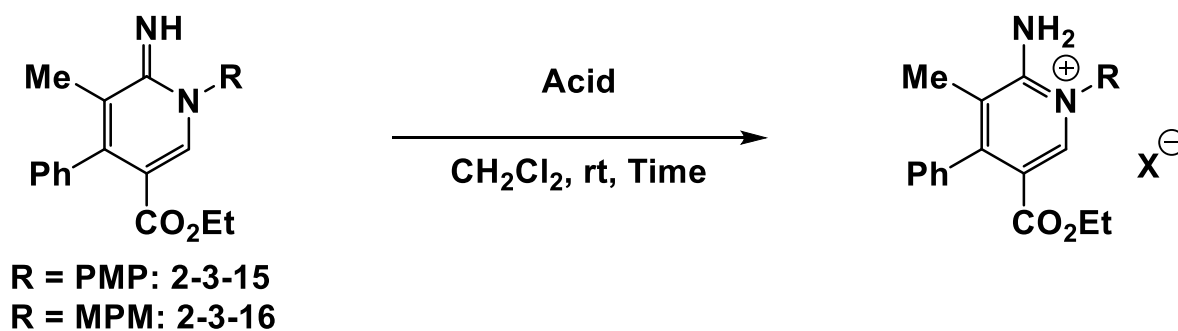
Rf 値 : 0.07 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.04 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.92 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.43-1.26 (m, 18H), 0.93-0.87 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.4, 159.4, 142.9, 141.8, 139.7, 127.8, 127.8, 126.9, 123.3, 107.0, 60.0, 52.2, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 28.1, 26.8, 22.6, 15.3, 14.1, 13.7.

IR (neat): 2925, 2864, 1695, 1624, 1570, 1446, 1369, 1294, 1197, 1105, 1033, 772, 701, 523, 515, 508, 500.

**Table 2-3-4** 2-アミノピリジニウム塩の合成検討

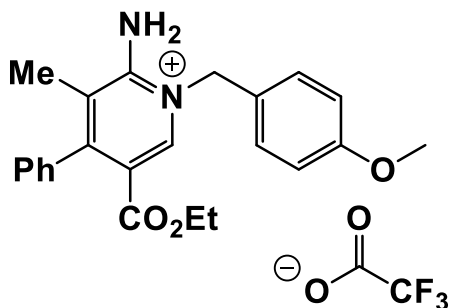




**Entry 1 (IH-1260)****Entry 2 (IH-1261)****Entry 3 (IH-1262)****Entry 4 (MF-6)**

30 mL 二口ナスフラスコに 2-イミノピリジン **2-3-16** (54.3 mg, 0.14 mmol)を秤量し、アルゴン置換した。ジクロロメタン(2.0 mL) とトリフルオロ酢酸(2.0 mL)を加え、室温下で 30 分間攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。薄層カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1)で精製を行い、目的の生成物 **2-3-20** を得た。

**2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium 2,2,2-trifluoroacetate**



収率：77% (収量 51.4 mg)

形状：褐色油状

Rf 値：0.65 (ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1、一回展開)

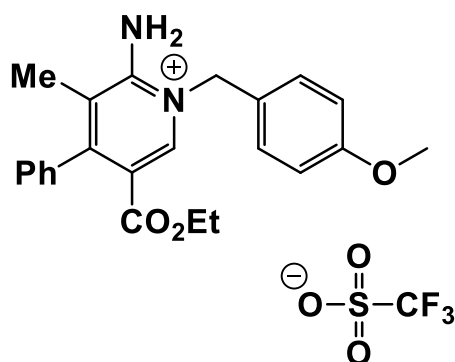
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.93 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

IR (neat): 3085, 1665, 1565, 1516, 1451, 1370, 1297, 1255, 1201, 1179, 1129, 1028, 831, 801, 756, 703, 667, 508, 501.

**Entry 5 (MF-132)**

30 mL ニロナスフラスコに 2-イミノピリジン **2-3-16** (30.3 mg, 0.080 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。ジクロロメタン (2.0 mL) を加え、その後トリフルオロメタンスルホン酸 (14  $\mu$ L, 0.16 mmol) を室温下で加え 30 分間攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。薄層カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) で精製を行い、目的の生成物 **2-3-21** を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium trifluoromethanesulfonate



収率 : 94% (収量 39.3 mg)

形状 : 褐色油状

Rf 値 : 0.2 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 6.95-7.45 (m, 9H), 5.51 (s, 2H), 3.94 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

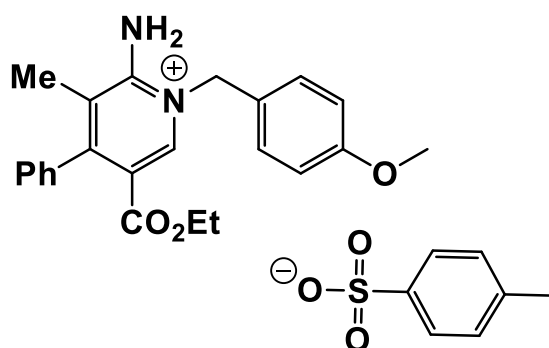
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.5, 160.8, 154.2, 153.1, 138.4, 136.3, 131.1, 128.7, 128.5, 127.4, 123.2, 121.6, 118.6, 115.3, 61.8, 57.4, 55.5, 14.8, 13.4.

IR (neat): 3351, 3217, 1722, 1661, 1564, 1516, 1462, 1370, 1253, 1161, 1031, 853, 756, 703, 637, 507.

**Entry 6 (MF-4)**

30 mL ニロナスフラスコに 2-イミノピリジン **2-3-16** (33.8 mg, 0.090 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (26.8 mg, 0.11 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。ジクロロメタン (2.0 mL) を加え、室温下で 30 分間攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。薄層カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) で精製を行い、目的の生成物 **2-3-22** を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium 4-methylbenzenesulfonate



収率 : 89% (収量 44.0 mg)

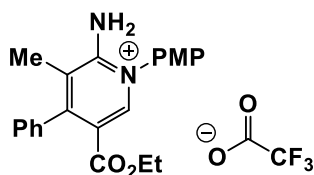
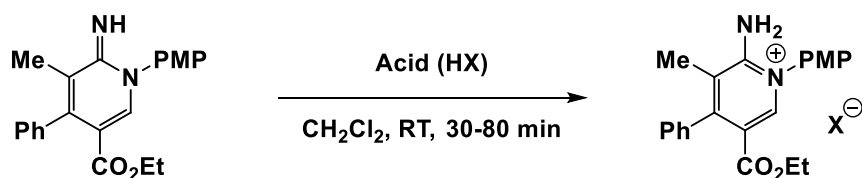
形状 : 茶色結晶

Rf 値 : 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.40 (t, *J* = 3.0 Hz, 2 H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.01-7.05 (m, 4H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

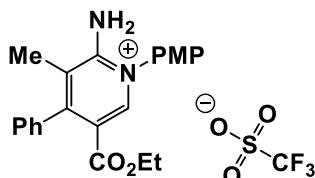
IR (neat): 3138, 1729, 1668, 1564, 1513, 1461, 1391, 1296, 1254, 1180, 1121, 1031, 1011, 818, 753, 703, 681, 567, 514, 501.

## Scheme 2-3-3 酸の検討



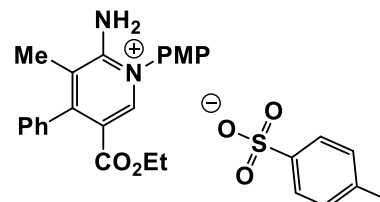
2-3-17

94%



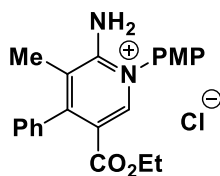
2-3-18

quant

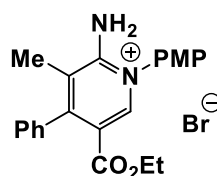


2-3-19

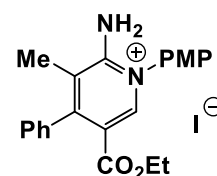
96%



2-3-23

98%<sup>a)</sup>

2-3-24

99%<sup>b)</sup>

2-3-25

90%<sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> MeOH was used instead of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

<sup>b)</sup> AcOH was used instead of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

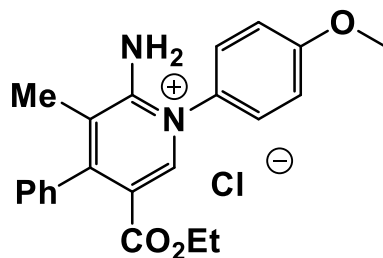
## 塩化水素を用いた 2-アミノピリジニウム塩 2-3-23 の合成

**(MF-121)**

50 mL 一口ナスフラスコに 2-イミノピリジン (52.3 mg, 0.144 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。別の 30 mL 二口ナスフラスコにメタノール (1.2 mL) を加え、氷浴を用いて 0°C に冷却をした。その後塩化アセチル (1.8 mL) を系内に加えることで無水の塩酸を調製し、先の 30 mL 二口ナスフラスコに加え、室温で攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー(ジクロ

ロメタン : メタノール = 9 : 1)で精製を行い、目的の生成物を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium chloride



収率 : 98% (収量 56.0 mg)

形状 : 白色固体

Rf 値 : 0.1 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.11 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.20-7.16 (m, 4H), 6.03 (br, 2H), 3.99 (q,  $J = 7.1$  Hz), 3.92 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

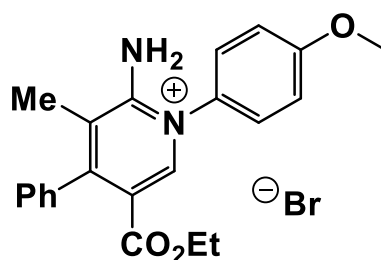
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.2, 162.0, 155.2, 153.4, 139.5, 136.2, 129.2, 128.7, 128.4, 127.5, 127.3, 124.2, 118.2, 116.9, 61.8, 56.0, 16.4, 13.5.

臭化水素を用いた 2-アミノピリジニウム塩 2-3-24 の合成

**(MF-125)**

30 mL 一口ナスフラスコに 2-イミノピリジン (24.6 mg, 0.068 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。その後  $\text{HBr} \cdot \text{AcOH}$  (1.0 mL, 4.0 mmol) を系内に加え、室温で 30 分間攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) で精製を行い、目的の生成物を得た。

2-amino-5-(ethoxycarbonyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium bromide



収率 : 99% (収量 32.7 mg)

形状 : 白色固体

Rf 値 : 0.2 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.12 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 4H), 4.00 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.0, 162.1, 154.8, 153.8, 139.3, 135.9, 128.8, 128.8, 128.5, 127.3, 127.1, 124.2, 118.5, 116.8, 61.9, 56.0, 16.9, 13.4.

HRMS (EI): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3(\text{M})^+$  442.0892 found 442.0884.

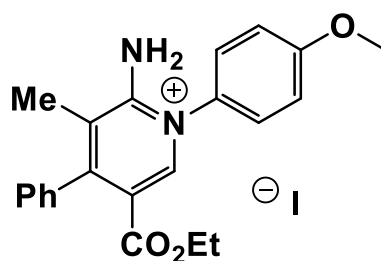
ヨウ化水素を用いた 2-アミノピリジニウム塩 **2-3-25** の合成

**(MF-159)**

50 mL 一口ナスフラスコに 2-イミノピリジン (31.3 mg, 0.086 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。別の 30 mL 二口ナスフラスコにメタノール (1.5 mL, 15.1 mmol) を加え、氷浴を用いて  $0^\circ\text{C}$  に冷却をした。その後 TMSI (1.4 mL, 10 mmol) を系内に加えることで無水のヨウ化水素を調製し、先の 50 mL 二口ナスフラスコに加え、室温で 1 分間攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。カラムク

ロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)で精製を行い、得られた生成物を *n*-ヘキサン 20 ml で希釈した後に蒸留水 10 ml を用いて洗浄した。その後水層をエバポレーターで濃縮して目的の生成物を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium iodide



収率 : 90% (収量 36.0 mg)

形状 : 白色固体

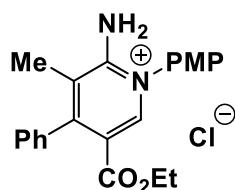
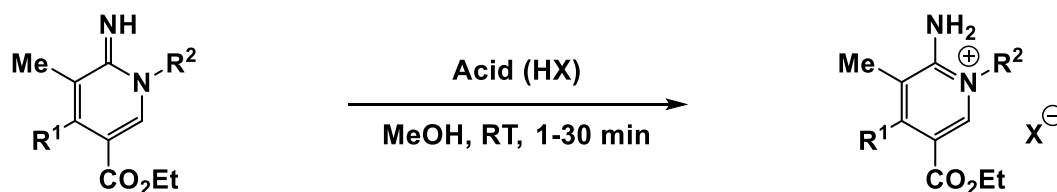
Rf 値 : 0.4 (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1、一回展開)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.17 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 4H), 4.00 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.93 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.93 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 162.9, 162.0, 154.6, 154.0, 139.5, 136.0, 128.9, 128.7, 127.4, 127.1, 123.9, 118.8, 116.8, 61.8, 56.0, 17.4, 13.4.

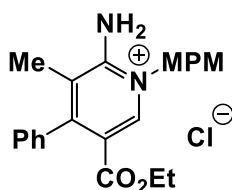
HRMS (EI): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_3(\text{M})^+$  490.0753 found 490.0752.

## Scheme 2-3-4 2-アミノピリジニウム塩合成の基質適用範囲



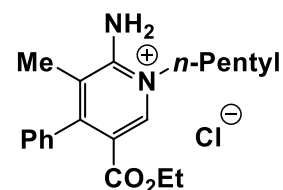
2-3-23

99%



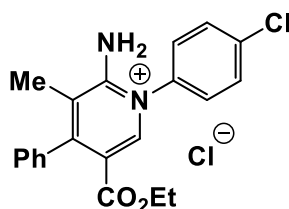
2-3-26

quant



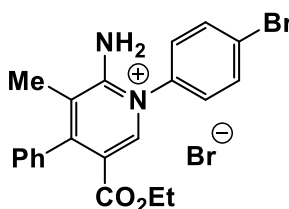
2-3-27

97%

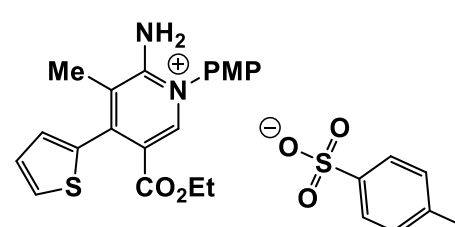


2-3-28

quant



2-3-28

81%<sup>a)</sup>

2-3-29

quant<sup>b)</sup>

a) AcOH was used instead of MeOH.

b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was used instead of MeOH.

R<sup>1</sup> 位にフェニル基、R<sup>2</sup> 位に 4-メトキシベンジル基を有し、酸として塩酸を用いた 2-アミノピリジニウム塩の合成

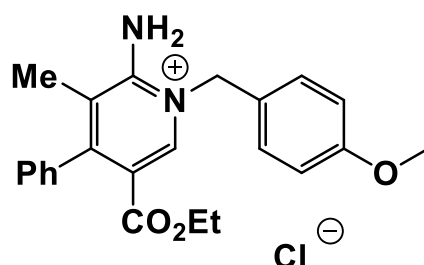
**(MF-134)**

50 mL 二口ナスフラスコに 2-イミノピリジン (25.6 mg, 0.068 mmol) とを秤量し、アルゴン置換した。別の 30 mL 二口ナスフラスコにメタノール (1.2 mL) を加え、氷浴を用いて 0℃ に冷却をした。その後塩化アセチル (1.4 mL) を系内に加えることで無水の塩酸を調製し、先の 50 mL 二口ナスフラスコに加え、室温で攪拌した。その後、溶媒をエバポレ



ーターで濃縮して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)で精製を行い、目的の生成物を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium chloride



収率 : quant (収量 31.4 mg)

形状 : 白色固体

Rf 値 : 0.2 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

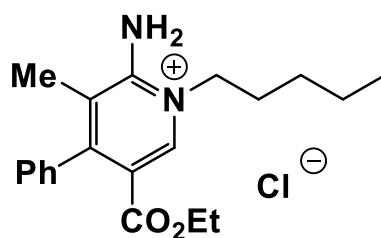
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.52 (br 2H), 8.09 (s, 1H), 7.57-7.42 (m, 5H), 7.07-6.93 (m, 4H), 5.89 (s, 2H), 3.94-3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

R<sup>1</sup> 位にフェニル基、R<sup>2</sup> 位に *n*-ペンチル基を有し、酸として塩酸を用いた 2-アミノピリジニウム塩の合成

**(MF-146)**

50 mL 二口ナスフラスコに 2-イミノピリジン (21.7 mg, 0.066 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。別の 30mL 二口ナスフラスコにメタノール (1.2 mL) を加え、氷浴を用いて 0°C に冷却をした。その後塩化アセチル (1.4 mL) を系内に加えることで無水の塩酸を調製し、先の 50 mL 一口ナスフラスコに加え、室温で攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)で精製を行い、目的の生成物を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-3-methyl-1-pentyl-4-phenylpyridin-1-ium chloride



収率：97% (収量 23.3 mg)

形状：白色固体

Rf 値：0.1 (ジクロロメタン：メタノール = 9：1、一回展開)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.07 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.00 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 4), 0.95-0.91 (m, 6H).

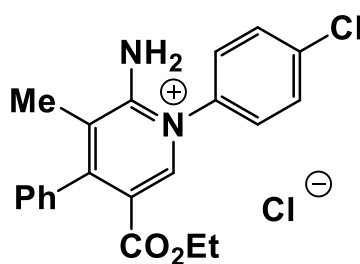
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.6, 154.1, 151.5, 139.5, 136.6, 128.4, 128.3, 127.4, 124.2, 117.2, 51.6, 56.8, 28.1, 27.8, 22.3, 16.7, 13.8, 13.4.

R<sup>1</sup> 位にフェニル基、R<sup>2</sup> 位に 4-クロロフェニル基を有し、酸として塩酸を用いた 2-アミノピリジニウム塩の合成

**(MF-122)**

50 mL 一口ナスフラスコに 2-イミノピリジン (16.4 mg, 0.045 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。別の 30 mL 二口ナスフラスコにメタノール (1.2 mL) を加え、氷浴を用いて 0°C に冷却をした。その後塩化アセチル (1.4 mL) を系内に加えることで無水の塩酸を調製し、先の 50 mL 一口ナスフラスコに加え、室温で攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 9：1) で精製を行い、目的の生成物を得た。

2-Amino-1-(4-chlorophenyl)-5-(ethoxycarbonyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium chloride



収率 : quant (収量 19.3 mg)

形状 : 白色固体

Rf 値 : 0.2 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.03 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 5H), 7.14-7.13 (m, 2H), 3.98 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

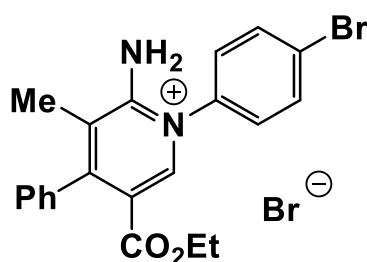
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.0, 154.7, 153.3, 138.8, 138.5, 136.0, 135.4, 132.0, 128.8, 128.5, 127.9, 127.2, 124.7, 118.2, 61.9, 16.7, 13.4.

R<sup>1</sup> 位にフェニル基、R<sup>2</sup> 位に 4-ブロモフェニル基を有し、酸として臭化水素酸を用いた 2-アミノピリジニウム塩の合成

**(MF-191)**

50 mL 一口ナスフラスコに 2-イミノピリジン (26.9 mg, 0.065 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。臭化水素酸 (in acetic acid solution) (1.0 mL) を系内に加え、室温で攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) で精製を行い、目的の生成物を得た。

2-Amino-1-(4-bromophenyl)-5-(ethoxycarbonyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium bromide



収率：81% (収量 26.1 mg)

形状：白色固体

R<sub>f</sub> 値：0.2 (ジクロロメタン：メタノール = 9：1、一回展開)

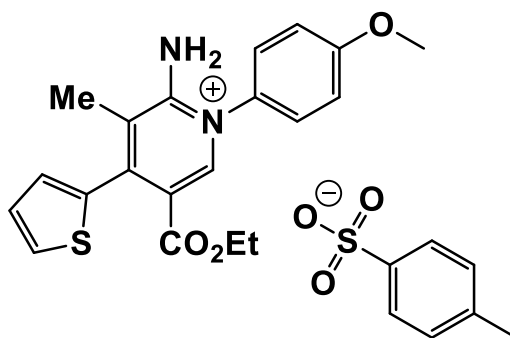
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.10 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.9, 154.5, 153.7, 138.7, 136.0, 135.8, 135.0, 128.8, 128.4, 128.0, 127.1, 126.7, 124.5, 118.5, 61.9, 16.9, 13.4.

R<sup>1</sup>位にチエニル基、R<sup>2</sup>位にパラメトキシフェニル基を有し、酸としてパラトルエンスルホン酸一水和物を用いた2-アミノピリジニウム塩の合成

30 mL ニロナスフラスコに 2-イミノピリジン (32.7 mg, 0.089 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (34.1 mg, 0.179 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。ジクロロメタン (2.0 mL) を加え、室温下で 1 分間攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。薄層カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 9：1、一回展開) で精製を行い、目的の生成物を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-4-(thiophen-2-yl)pyridin-1-ium 4-methylbenzenesulfonate

**(MF-210)**

収率 : quant (収量 50.5 mg)

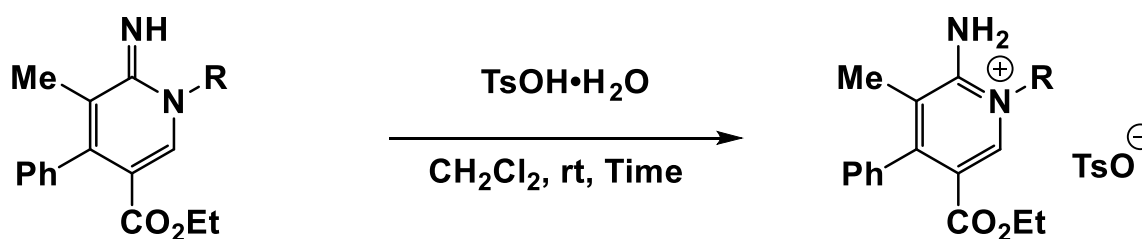
形状 : 白色固体

Rf 値 : 0.4 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.04 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15-7.09 (m, 5H), 6.96 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.07 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.0, 161.8, 155.0, 146.3, 142.7, 139.3, 139.1, 139.1, 135.3, 139.1, 128.4, 128.1, 127.5, 127.2, 126.1, 125.9, 118.8, 116.7, 61.9, 55.8, 21.2, 15.7, 13.5.

**Table 2-3-5** アルキル直鎖を N 上に有する 2-アミノピリジニウム塩の  
合成検討



R = *n*-Pentyl: 2-3-9

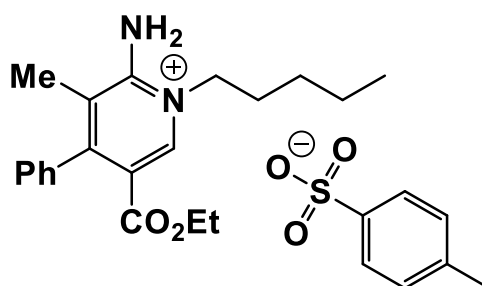
R = *n*-Octyl: 2-3-10

R = *n*-Dodecyl: 2-3-11

**Entry 1 (328)**

50 mL 一口ナスフラスコに 2-イミノピリジン **2-3-9** (25.8 mg, 0.079 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。ジクロロメタン (2.0 mL) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (15.0 mg, 0.079 mmol) を加え、室温下で 1 分間攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物 **2-3-23** を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-3-methyl-1-pentyl-4-phenylpyridin-1-ium  
4-methylbenzenesulfonate



収率 : quant (収量 41.9 mg)

形状 : 白色固体

Rf 値 : 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.74 (br, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 4H), 4.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 4H), 0.92-0.82 (m, 6H).

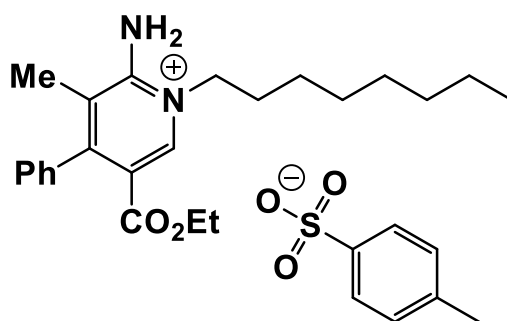
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 163.6, 154.4, 151.2, 143.1, 139.7, 139.2, 136.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 126.0, 123.6, 116.7, 61.4, 55.6, 28.0, 27.3, 22.2, 21.2, 15.4, 13.7, 13.4.

IR (neat): 3135, 1722, 1672, 1569, 1447, 1370, 1294, 1200, 1122, 1035, 1011, 752, 682, 565, 508, 504.

**Entry 2 (MF-323)**

50 mL ニロナスフラスコに 2-イミノピリジン **2-3-10** (31.2 mg, 0.085 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (16.6 mg, 0.087 mmol) を秤量し、50 mL ニロナスフラスコに加えその後ジクロロメタン (2.0 mL) を加えた。室温下で 1 分間攪拌した後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。薄層カラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) で精製を行い、目的の生成物 **2-3-24** を得た。

2-Amino-5-(ethoxycarbonyl)-3-methyl-1-octyl-4-phenylpyridin-1-ium  
4-methylbenzenesulfonate



収率 : quant (収量 49.7 mg)

形状 : 白色固体

Rf 値 : 0.65 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

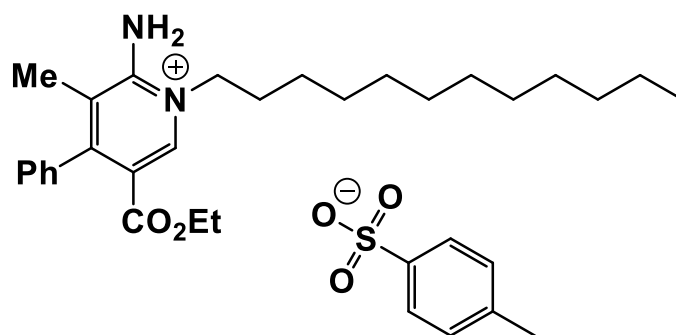
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.83 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.47 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.98 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 10H), 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.5, 154.1, 151.6, 142.8, 139.6, 139.3, 136.5, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 126.1, 123.7, 117.3, 61.5, 55.8, 31.7, 29.1, 29.0, 27.5, 26.0, 22.5, 21.2, 15.4, 14.0, 13.4.

**Entry 3 (MF-327)**

50 mL 一口ナスフラスコに 2-イミノピリジン **2-3-11** (27.0 mg, 0.064 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (12.2 mg, 0.064 mmol) を秤量し、アルゴン置換した。ジクロロメタン (2.0 mL) を加え、室温下で 30 分間攪拌した。その後、溶媒をエバポレーターで濃縮して粗生成物 **2-3-25** を得た。

2-Amino-1-dodecyl-5-(ethoxycarbonyl)-3-methyl-4-phenylpyridin-1-ium  
4-methylbenzenesulfonate



収率 : quant (収量 40.5 mg)

形状 : 白色固体

Rf 値 : 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.80 (br, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d,  $j = 8.2$  Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 4H), 4.38 (t, 2H  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.98 (q,  $J = 7.2$  Hz), 2.31 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 18H), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 0.88 (t, 3H,  $j = 6.9$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.6, 154.4, 151.1, 143.1, 139.7, 139.2, 136.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 126.1, 123.7, 116.7, 61.7, 55.7, 31.8, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 27.6, 26.1, 22.6, 21.2, 15.4, 14.1, 13.4.

IR (neat): 3125, 2925, 2854, 1729, 1673, 1569, 1461, 1369, 1294, 1194, 1122, 1033, 1011, 681, 566, 519, 506, 501.

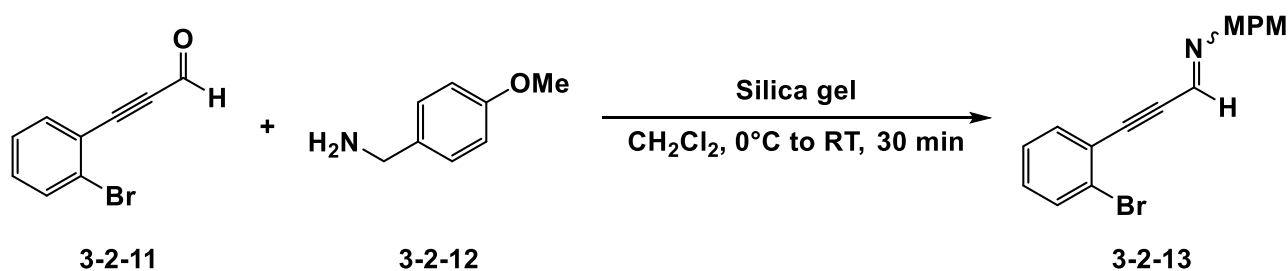


### 第三章 $\beta$ -カルボリン誘導体の合成を指向した 2-アミノピリジンの合成研究

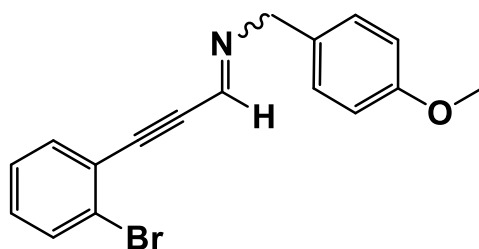
#### 第二節 アルキニルイミンを用いた 2-アミノピリジンの合成研究

Table 3-2-2 アルキニルイミンの合成

**(MF-306)**



30mL 二口ナスフラスコにシリカゲル(0.22 g)を秤量し、アルゴン置換した。バイアルに 4-メトキシベンジルアミン **3-2-12**(172.4 mg, 1.3 mmol)を量りとりジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。さらにジクロロメタン(11 mL)を加え、氷浴で 0 °C に冷却し、バイアルに 3-(2-ブロモフェニルプロピオールアルデヒド **3-2-11**(219.7 mg, 1.1 mmol)を量りとりジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下した。さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。その後室温まで昇温させて 30 分間攪拌を行い、ゲルロートによってシリカゲルを除去し、その後原点カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : TEA = 10 : 1)で精製を行い、目的物 **3-2-13** を得た。

3-(2-Bromophenyl)-N-(4-methoxybenzyl)prop-2-yn-1-imine

収率 : 94% (収量 324.5 mg)  $dr = 47:53$

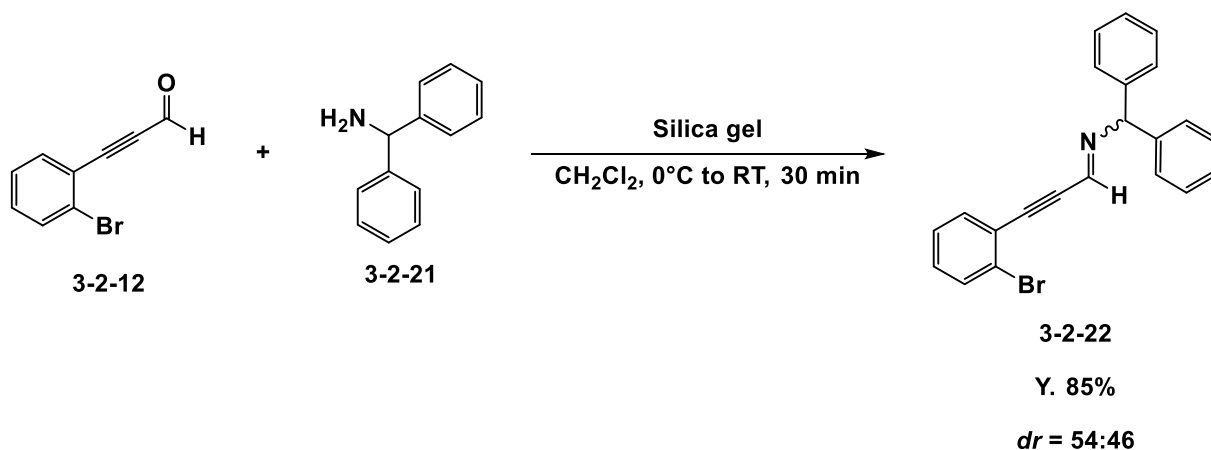
形状 : 茶色油状

Rf 値 : 0.3 (ヘキササン : TEA = 10 : 1、一回展開 )

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.84-7.83 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 7.34-7.14 (m, 4H), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.96 (d,  $J = 1.83$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 1.38$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 0.92$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 158.9, 158.6, 145.2, 142.5, 134.1, 134.0, 132.7, 132.5, 131.2, 131.0, 130.5, 129.8, 129.5, 129.3, 127.2, 127.0, 126.0, 125.8, 123.8, 123.6, 114.0, 113.9, 95.4, 90.5, 89.5, 85.9, 65.2, 60.0, 55.2.

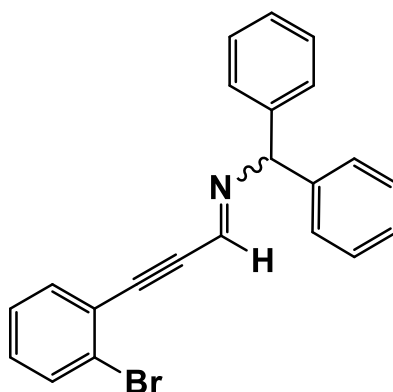
## Scheme 3-2-6 アルキニルイミン 3-2-21 の合成

(MF-314)

30mL 二口ナスフラスコにベンズヒドリルアミン **3-2-00**(433.9 mg, 2.4 mmol)とシリカゲル(0.22 g)秤量し、アルゴン置換した。ジクロロ

メタン(13 mL)を加え、氷浴で 0 °C に冷却し、バイアルに 3-(2-ブロモフェニルプロピオールアルデヒド **3-2-11**(418.0 mg, 2.0 mmol)を量りとりジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下した。さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。その後室温まで昇温させて 30 分間攪拌を行い、ゲルロートによってシリカゲルを除去し、その後原点カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : TEA = 10 : 1)で精製を行い、目的物を得た。

*N*-Benzhydryl-3-(2-bromophenyl)prop-2-yn-1-imine



収率 : 85% (収量 638.2 mg)  $dr = 46:54$

形状 : 黄色油状

Rf 値 : 0.3 (ヘキサン : TEA = 10 : 1、一回展開 )

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.96-7.94 (m, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 10H), 6.48 (s, 0.54H), 5.58 (s, 0.46H).

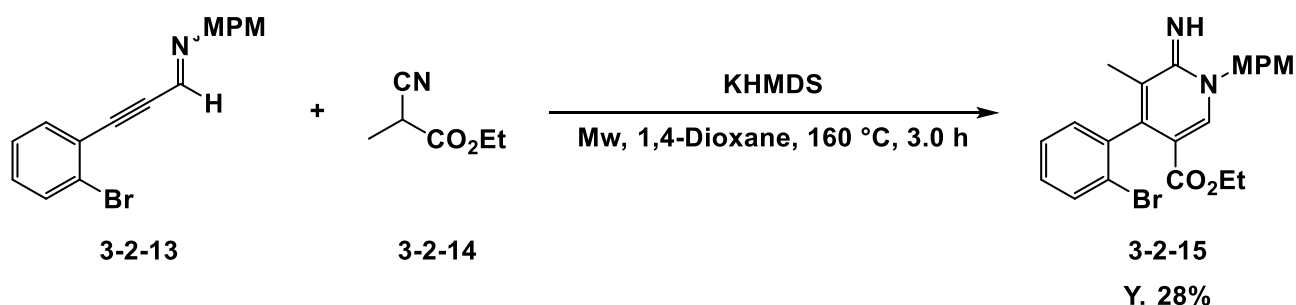
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145.3, 143.2, 142.5, 141.9, 134.2, 134.2, 132.7, 132.5, 131.1, 130.6, 128.5, 128.5, 127.7, 127.7, 127.3, 127.1, 126.0, 125.9, 123.8, 123.5, 95.4, 90.5, 90.5, 86.0, 78.9, 72.9.

IR (neat): 3076, 3026, 2208, 1604, 1491, 1468, 1359, 1025, 755, 700, 612, 552, 526, 504.

HRMS (EI): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}(\text{M})^+$  373.0466 found 373.0471.

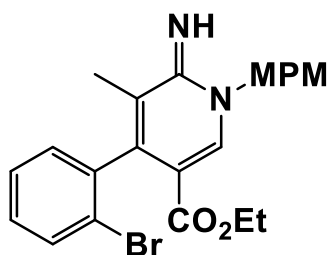
## Scheme 3-2-3 2-イミノピリジン 3-2-15 の合成

(MF-313)



5.0 mL マイクロウェーブ用バイアルに 2-シアノプロピオン酸エチル 3-2-14 (127.5 mg, 1.0 mmol) を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキササン (1.4 mL) を加え、KHMDS (0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン 3-2-13 (65.6 mg, 0.20 mmol) を 1,4-ジオキササン (1.0 mL) に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキササン (0.50 mL) でバイアルを洗い、反応系に滴下することを 2 度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて 160 °C に加熱し、3 時間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて反応停止し、ジクロロメタン (15 mL × 3) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 25 : 1、一回展開) によって再精製を行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-4-(2-bromophenyl)-6-imino-1-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率 : 28% (収量 25.6 mg)

形状 : 褐色油状

Rf 値 : 0.2 (ジクロロメタン : メタノール = 25 : 1、一回展開)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.07 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 5.37 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

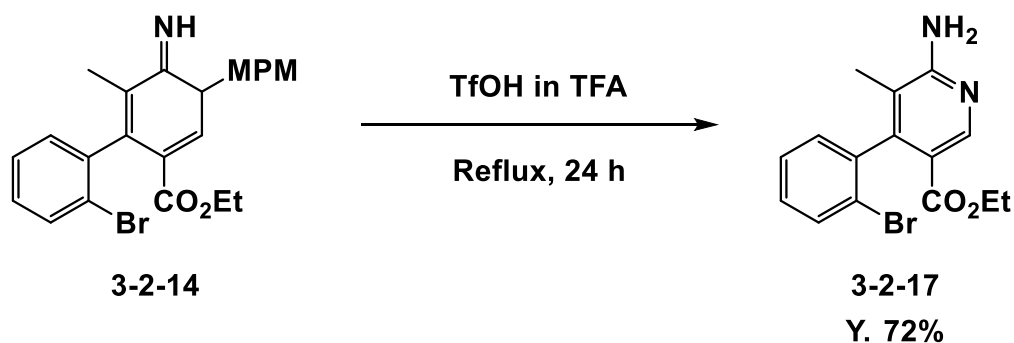
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.4, 159.5, 158.9, 142.8, 141.6, 140.1, 132.1, 130.0, 129.2, 128.9, 127.1, 127.0, 124.0, 122.5, 114.3, 107.8, 60.3, 55.3, 54.5, 15.0, 13.6.

IR (neat): 2979, 1711, 1627, 1567, 1513, 1442, 1365, 1294, 1249, 1196, 1176, 1105, 1030, 969, 761, 658, 532, 518, 512.

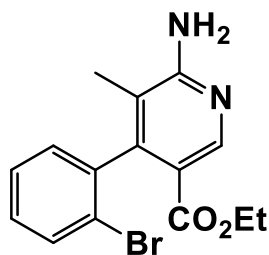
HRMS (EI): Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3(\text{M})^+$  454.0892 found 454.0891.

## Scheme 3-2-4 脱 MPM 化による 2-アミノピリジンへの変換

(MF-316)



30mL ニロナスフラスコに 2-イミノピリジン **3-2-14**(16.6 mg, 0.036 mmol)を量りとり、アルゴン置換した。バイアルにトリフルオロメタンスルホン酸(4.0  $\mu\text{L}$ , 0.045 mmol)とトリフルオロ酢酸(1.5 mL)を加え、混合した。調整した溶液を 30mL ニロナスフラスコに滴下し、加熱還流下 24 時間攪拌を行った。その後室温まで昇温し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応を停止した。ジクロロメタン(15 mL $\times$ 3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=25：1、一回展開)によって行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-6-amino-4-(2-bromophenyl)-5-methylnicotinate

収率：72% (収量 8.7 mg)

形状：白色固体

Rf 値：0.2 (ジクロロメタン：メタノール=30：1、一回展開)

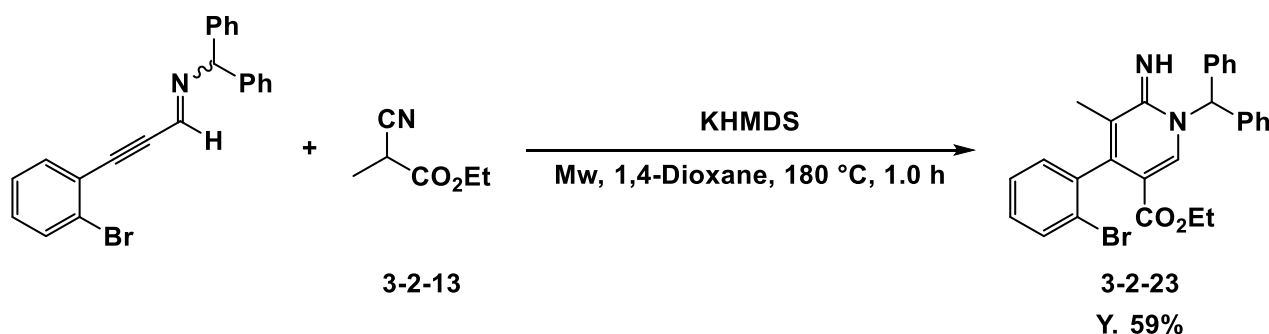
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.73 (s, 1H), 7.64 (dd,  $J = 1.15$  Hz, 1H), 7.36 (dt,  $J = 1.22$  Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J = 1.83$  Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.07-3.98 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.01 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

IR (neat): 3372, 3166, 2981, 1702, 1578, 1469, 1438, 1367, 1277, 1150, 1027, 794, 755, 667, 505, 501.

HRMS (EI): Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2(\text{M})^+$  334.0317 found 334.0326.

### Scheme 3-2-9 2-イミノピリジン 3-2-23 の合成

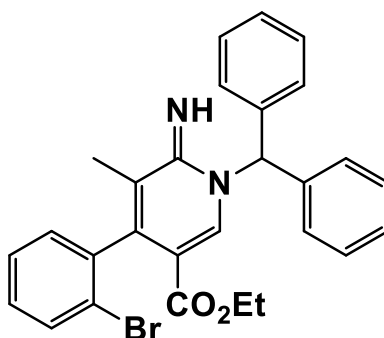
#### (MF-326)



5.0 mLマイクロウェーブ用バイアルに2-シアノプロピオン酸エチル **3-2-14**(127.1 mg, 1.0 mmol)を量りとりアルゴン置換した。1,4-ジオキサン(1.4 mL)を加え、KHMDS(0.50 M in toluene solution) (1.6 mL, 0.8 mmol)を滴下し、室温で10分間攪拌した。バイアルに量りとったアルキニルイミン **3-2-22** (75.0 mg, 0.20 mmol)を1,4-ジオキサン(1.0 mL)に溶解させて反応系に滴下し、更に。1,4-ジオキサン(0.50 mL)でバイアルを洗い、反応系に滴下することを2度行った。マイクロウェーブ照射装置を用いて180 °Cに加熱し、1時間反応を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて反応停止し、ジクロロメタン(15 mL × 3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、

粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=25：1、四回展開)によって再精製行い、目的の生成物を得た。

Ethyl-1-benzhydryl-4-(2-bromophenyl)-6-imino-5-methyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate



収率：59% (収量 59.2mg)

形状：黄色油状

Rf 値：0.2 (ジクロロメタン：メタノール=25：1、一回展開)

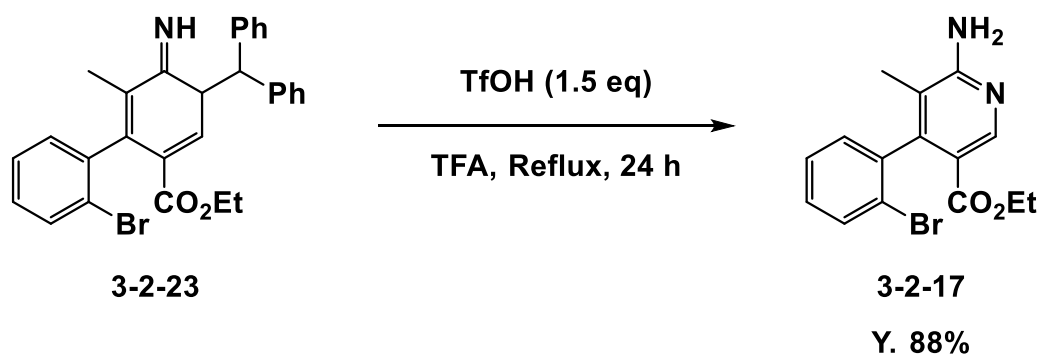
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (dd,  $J = 0.92$  Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 7H), 7.24-7.18 (m, 5H), 7.09 (dd,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 0.82 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.7, 159.6, 141.2, 140.5, 140.5, 140.5, 140.5, 138.7, 138.5, 132.1, 129.3, 129.0, 128.9, 128.7, 128.7, 128.1, 128.0, 127.0, 123.8, 106.1, 64.0, 59.9, 15.1, 13.5.



**Scheme 3-2-10** 脱ジフェニルメチルによる 2-アミノピリジン 3-2-17  
の合成

**(MF-331)**



50mL 一口ナスフラスコに 2-イミノピリジン 3-2-14(36.7 mg, 0.073 mmol)を量りとり、アルゴン置換した。バイアルにトリフルオロメタンスルホン酸(9.7  $\mu$ L, 0.017 mmol)とトリフルオロ酢酸(3.0 mL)を加え、混合した。調整した溶液を 50mL 一口ナスフラスコに滴下し、加熱還流下 24 時間攪拌を行った。その後室温まで昇温し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応を停止した。ジクロロメタン(15 mL $\times$ 3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターおよび加熱しながら減圧乾燥することで濃縮し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル、一回展開)によって行い、目的の生成物を得た。

収率：88% (収量 21.6 mg)

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は MF-316 と同じ。

## 総括

本研究は「2-イミノピリジン合成を活用した含窒素ヘテロ環化合物の合成研究」と題し、様々なシアノ酢酸エチルとアルキニルイミンから医薬品などに有用である2-アミノピリジニウム塩や2-イミノピリジンから変換することで $\beta$ -カルボリンの合成を指向した2-アミノピリジン合成について報告したものであり、全三章八節から成る。

第一章第一節では従来のアルキニルイミンを用いた合成研究について報告した。アルキニルイミンは含窒素化合物の合成に対して有用であり、様々なヘテロ環骨格の合成が可能であることが分かる。

第一章第二節では本研究室で見出された2-ピリドンの合成について述べた。本研究室の2-ピリドン合成は、アルキニルイミンに対し様々な求核剤を共役付加させるものである。求核剤としてマロン酸ジメチルや $\beta$ -ケトエステルを用いることができ、基質適用範囲が広い。また、多置換2-ピリドンやヘテロ環を含む二環式化合物を良好な収率で合成できるために合成中間体として幅広く応用できる点が有用である。

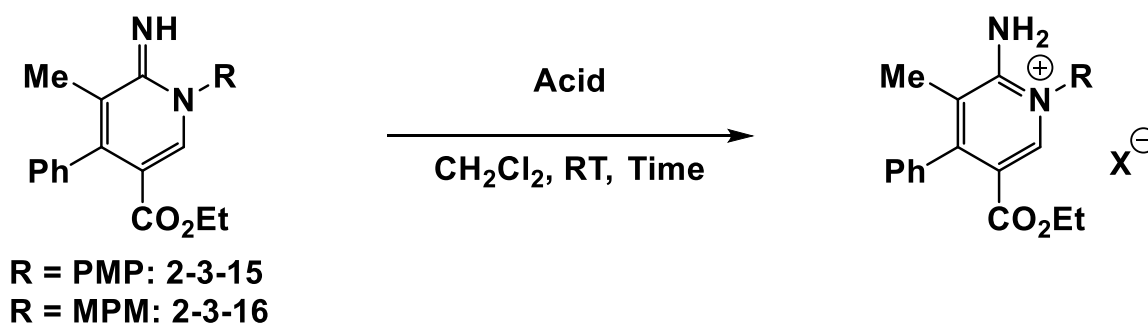
第二章第一節では従来の2-イミノピリジンの合成研究について述べた。2-イミノピリジン合成に関する研究は近年報告されつつある。しかしながら、その合成反応では遷移金属を用いるものや、基質適用範囲の狭さ、そして固体高分子担持体などの特別な条件が必要であり、その具体例を報告した。

第二章第二節では本研究室で見出している2-ピリドン合成を応用し、シアノ酢酸エチルのアルキニルイミンへの共役付加反応を活用した2-イミノピリジンの合成について述べた。様々な官能基を有するアルキニルイミン及び2-シアノ酢酸エチル誘導体を用いる事ができ、いずれも良好な収率で目的物を合成している

第二章第三節では2-イミノピリジン合成を活用した2-アミノピリジニウム塩の合成について述べた。

第四級アンモニウム塩は医薬品としても用いられ、生理活性化合物として知られている。アミノピリジニウム塩は抗マラリア活性や抗菌性を有し、簡便且つ高収率でのアンモニウム塩合成は重要な課題である。本研究では合成した2-イミノピリジン **2-3-15** 及び **2-3-16** に対して様々な酸を反応させることによって容易に2-アミノピリジニウム塩の合成を達成した (Table 1)。

**Table 1** 2-アミノピリジニウム塩の合成

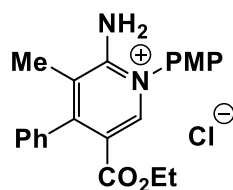
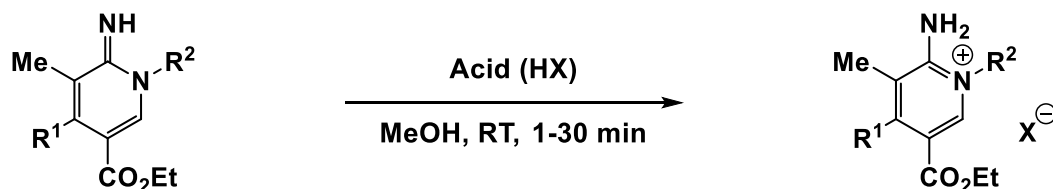


Entry	R	Acid	Time (min)	Product	Yield (%)
1	PMP	TFA	80	2-3-17	94
2	PMP	TfOH	80	2-3-18	quant
3	PMP	TsOH·H <sub>2</sub> O	30	2-3-19	96
4	MPM	TFA	30	2-3-20	77
5	MPM	TfOH	30	2-3-21	94
6	MPM	TsOH·H <sub>2</sub> O	30	2-3-22	89

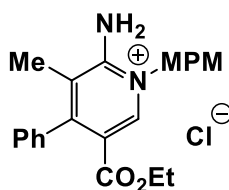
さらに、本反応では多置換2-アミノピリジニウム塩の合成に対して幅広い基質適用範囲を示した (Table 2)。N上が電子供与性基や脂肪族、

電子求引性基のいずれに対しても定量的に反応が進行した。さらに、 $R^1$  位にチエニル基のようなヘテロ環を有する基質においても目的の2-アミノピリジニウム塩を良好な収率で合成することができた。

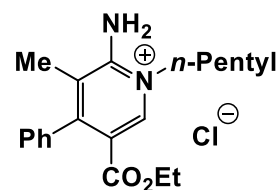
**Table 2** 2-アミノピリジニウム塩の基質適用範囲



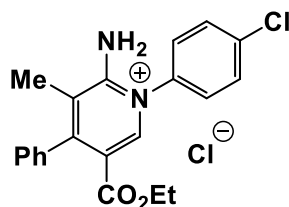
99%



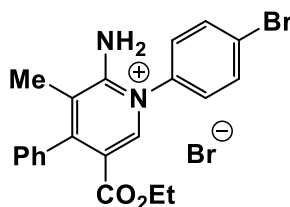
quant



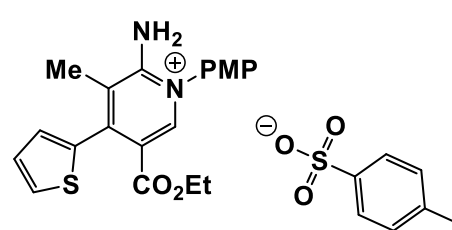
97%



quant



81%<sup>a)</sup>

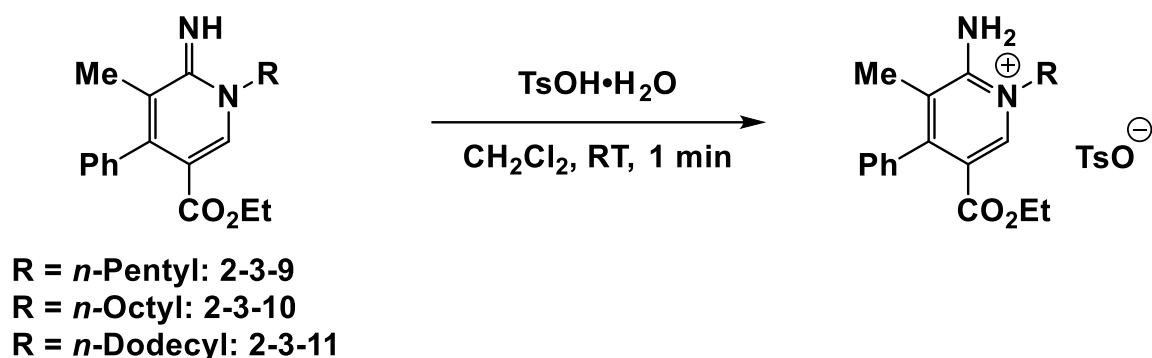


quant<sup>b)</sup>

a) AcOH was used instead of MeOH.  
b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was used instead of MeOH.

また、生理活性化合物に見られる長鎖アルキル基を有するピリジニウム塩の合成を目的とし、N上に長鎖アルキル基を有するアミノピリジニウム塩の合成を行った (Table 3)。N上が *n*-ペンチル基の基質だけでなく、更に炭素鎖を伸長した *n*-オクチル基や *n*-ドデシル基を有する2-イミノピリジンの場合においても反応は良好に進行し、対応する目的化合物を合成することができた。

Table 3 アルキル直鎖を有する 2-アミノピリジニウム塩の合成

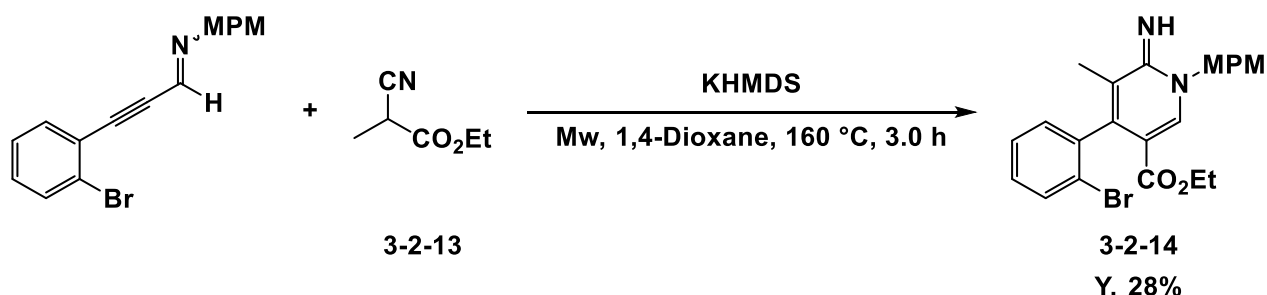


Entry	R	Product	Yield (%)
1	<i>n</i> -Pentyl	2-3-29	quant.
2	<i>n</i> -Octyl	2-3-30	quant.
3	<i>n</i> -Dodecyl	2-3-31	quant.

第三章第一節では従来におけるβ-カルボリン誘導体の合成研究について報告した。β-カルボリン誘導体は高い生理活性を示すことからそれらの合成研究は注目を浴びている。従って近年は Pictet-Spengler 反応による合成以外にも報告されており、その具体例を報告した。

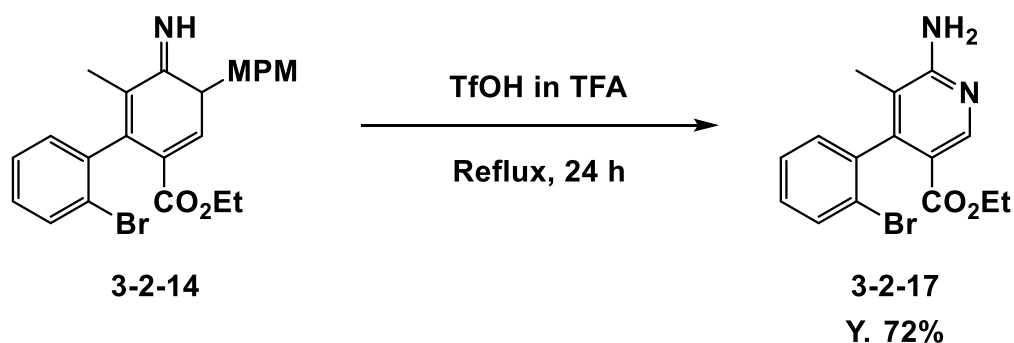
第三章第二節では本研究室で見出されたアルキニルイミンへの共役付加反応を活用した 2-イミノピリジン合成を経由するβ-カルボリンの合成について、鍵中間体である 2-アミノピリジン合成を行った。(Scheme 1)。アルキニルイミン **3-2-12** に対して 2-シアノプロピオン酸エチル **3-2-13** を塩基存在下、1,4-ジオキサンを溶媒に用いて反応を行い、分子内カップリングの手掛かりを有した 2-イミノピリジン **3-2-14** を 28% 収率で合成した。

## Scheme 1 2-イミノピリジン 3-2-14 の合成



合成した 2-イミノピリジン **3-2-14** に対して TfOH を 1.25 当量添加し、TFA 中で 24 時間加熱還流を行った結果、脱 MPM 化反応が進行した 2-アミノピリジン **3-2-17** を収率 72% で得た (Scheme 2)。

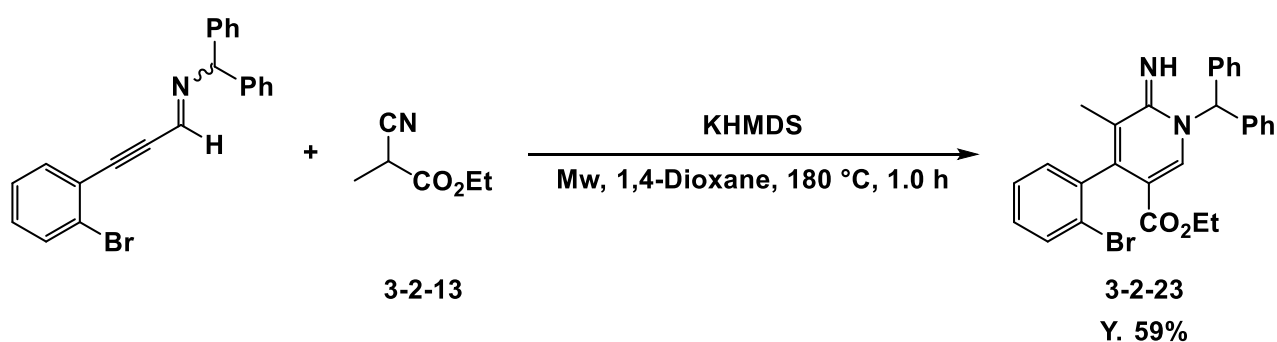
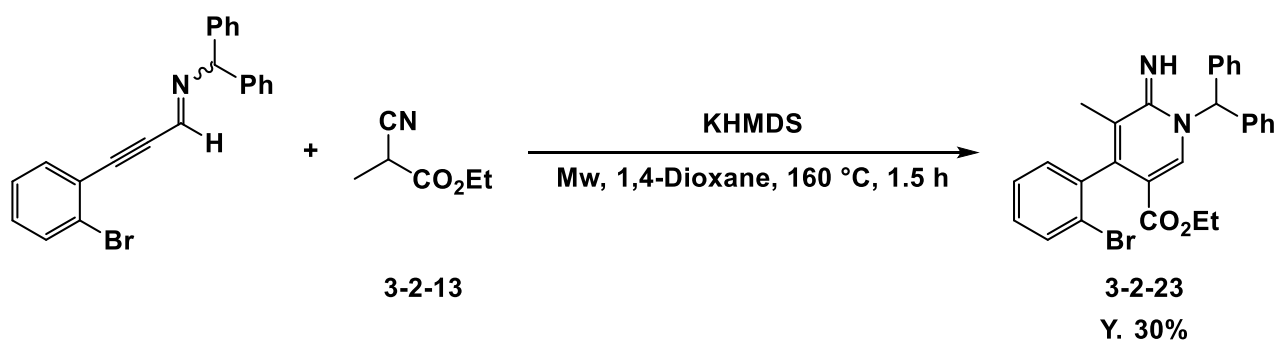
## Scheme 2 脱 MPM 化による 2-アミノピリジンへの変換



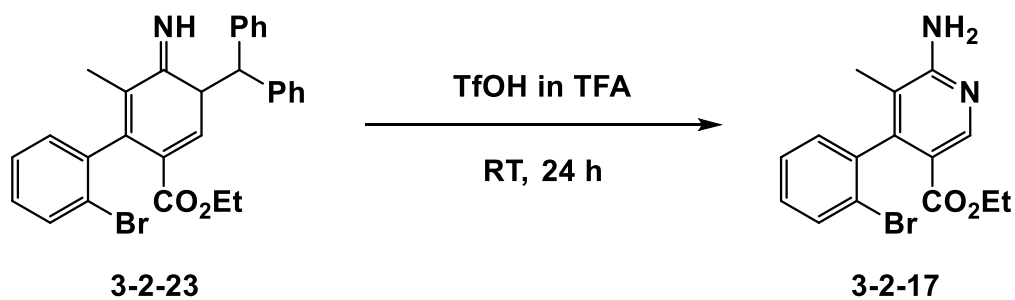
$\beta$ -カルボリン誘導体の鍵中間体である 2-アミノピリジンへの変換は良好な収率で進行した一方で、鍵反応である 2-イミノピリジン合成の収率が低収率であった。従って保護基のベンジル位を嵩高くすることで異性化を防ぐことができ収率の向上が見られると考えた。

N 上の保護基を変更したアルキニルイミン **3-2-22** に対して 2-シアノプロピオン酸エチル **3-2-13** を塩基存在下、1,4-ジオキサンを溶媒に用いて反応を行った結果、2-イミノピリジン **3-2-23** を 30% 収率で得ることができた。さらに、反応温度を上げることにより収率 30% から収率 59% へと収率の向上が見られた (Scheme 3)。

## Scheme 3 2-イミノピリジン 3-2-23 の合成



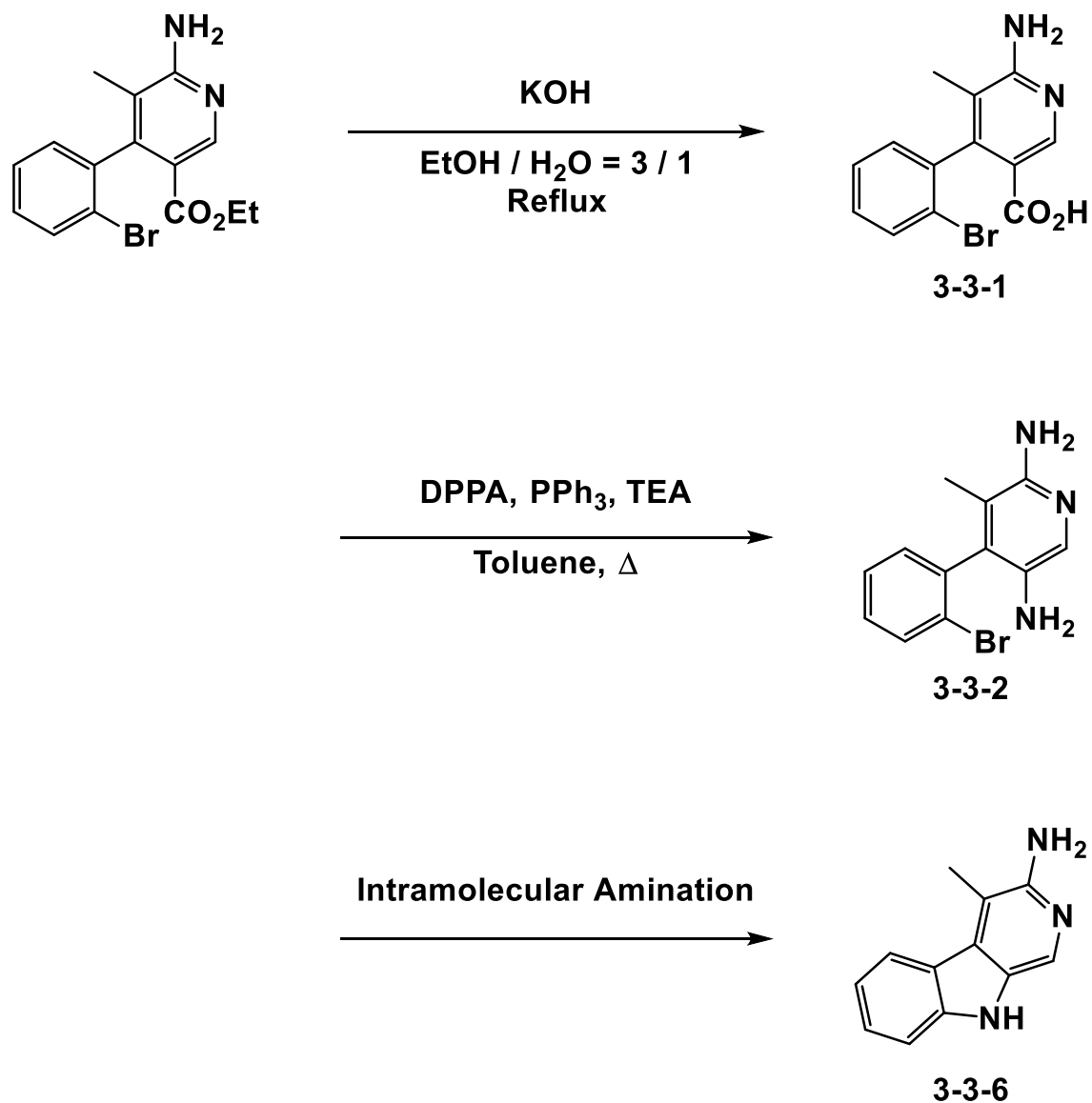
合成した 2-イミノピリジンを脱保護することにより、2-アミノピリジン 3-2-17 を収率 88% で得た (Scheme 4)。



第三章第二節では合成した鍵中間体である 2-アミノピリジンの変換により  $\beta$ -カルボリンの合成経路について記した (Table 4)。始めに 2-アミノピリジンのエトキシカルボニル基を塩基性条件で加水分解することでカルボン酸へ変換し、続く Curtius 転位によりジアミンの合成を

行う。最後に分子内のアミノカップリングによりβ-カルボリン誘導体の合成が達成されることを期待する。

**Table 4** 2-アミノピリジンの変換によるβ-カルボリン誘導体合成



以上述べてきたように、本修士研究ではアルキニルイミンを活用した共役付加反応を鍵反応とする2-イミノピリジン合成を活用した2-アミノピリジニウム塩の合成について検討を行った。このように任意の置換基を導入した2-アミノピリジニウム塩の合成が実現となれば、創薬化学において幅広い生理活性化合物の合成に有用である。さらに、



生理活性化合物として有用である $\beta$ -カルボリン誘導体についても本研究室が見出している2-イミノピリジン合成を鍵反応とした合成研究を行った。

2-アミノピリジニウム塩の合成や、 $\beta$ -カルボリン誘導体の合成に関して、新規の合成方法を確立することは今後更なる誘導体合成に際して有用であると言える。従って今後更なる基質適用範囲の拡大並びに反応条件の改善を行うことで生理活性化合物の合成に貢献することが期待される。

## 参考文献

- 1) 梅沢 純夫, 有機化学 I, 丸善株式会社 (1961)
- 2) A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074-2075.
- 3) Z. Chen, J. Zhu, H. Xie, S. Li, Y. Wu, Y. Gong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4376-4379.
- 4) G. Chen, X. Cui, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1480-1483.
- 5) B. G. V. Hoven, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10214-10220.
- 6) A. W. Sromek, A. L. Rheingold, D. J. Wink, V. Gevorgyan, *Synlett* **2006**, *14*, 2325-2328.
- 7) M. Movassaghi, M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4592-4593.
- 8) C. Olier, N. Azzi, G. Gil S. Gastaldi, M. P. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8469-8473.
- 9) Z. Chen, J. Zhu, H. Xie, S. Li, Y. Wu, Y. Gong, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1296-1300.
- 10) M. Ueda, A. Sato, Y. Ikeda, T. Miyoshi, T. Naito, O. Miyata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2594-2597.
- 11) J. Cao, X. Yang, X. Hug, Y. Deng, G. Lai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 478-481.
- 12) Z. Chen, J. Zhu, H. Xie, S. Li, Y. Wu, Y. Gong, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 325-330.
- 13) F. Sha, L. Wu, X. Huang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3754-3765.
- 14) Y. Li, J. Zhu, L. Zhang, Y. Wu, Y. Gong, *Chrm. Eur. J.* **2013**, *19*, 8294-8299.
- 15) I. Hachiya, K. Ogura, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2755-2757.
- 16) I. Hachiya, M. Atarashi, M. Shimizu, *Heterocycles* **2006**, *67*, 523-528.

- 17) I. Hachiya, S. Fukushima, M. Shimizu, *Heterocycles* **2006**, *69*, 43-48.
- 18) I. Hachiya, W. Maehara, Y. Yamada, T. Kamiki, M. Shimizu, *Synlett* **2006**, *19*, 3271-3274.
- 19) I. Hachiya, N. Kugisaki, R. Agata, H. Matsumoto, Y. Yamada, M. Shimizu, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 5824-5829.
- 20) T. Takahashi, F. Y. Tsai, Y. Li, H. Wang, Y. Kondo, M. Yamanaka, K. NakaJima, M. Kotoru, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5059-5067.
- 21) A. M. Serry, S. Luik, S. Laufer, A. H. Abadi, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 599-565.
- 22) F. Zhou, X. Liu, N. Zhang, Y. Liang, R. Zhang, X. Xin, D. Dong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5786-5789.
- 23) D. Young, A. Deiters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5187-5190.
- 24) I. Hachiya, Y. Minami, T. Aramaki, M. Shimizu, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1411-1417.
- 25) G. Stork, D. Niu, A. Fujimoto, E. R. Koft, J. M. Balkovec, J. R. Tata, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239-3242.
- 26) M. Calas, M. Outtara, G. Piquet, Z. Ziora, Y. Bordat, M. L. Ancelin, R. Escalé, H. Vial, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6307-6315.
- 27) M. C. Grenier, R. W. Davis, K. L. Wilson-Henjum, J. E. LaDow, J. W. Black, K. L. Caran, K. Seifert, K. P.C. Minbiole, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4055-4058.
- 28) R. Ikeda, T. Iwaki, T. Iida, T. Okabayashi, E. Nishi, M. Kurosawa, N. Sakai, T. Konakahara, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 636-646.
- 29) G. Verniest, D. England, N. D. Kimpe, A. Padwa, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1496-1502
- 30) C. Shu, Y. H. Wang, B. Zhou, X. L. Li, Y. F. Ping, X. Lu, L. W. Ye,

*J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9567-9570.

31) E. Duval, G. D. Cuny, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5411-5413.

32) M. Movassaghi, M. D. Hill, *Org. Lett.* **2008**, *16*, 3485-3488.

33) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.

34) D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**,  
*50*, 5782-5789.

35) D. Wang, D. Kuang, F. Zhang, Y. Liu, S. Ning, *Tetrahedron Lett.* **2014**,  
*55*, 7121.